TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Paul COURMONT

NOVEMBRE 1910





LYON
IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & Cie
14, rue Bellecordière, 14
1910

TITRES

Titres universitaires

Docteur en médecine (1897).
Agrégé des Facultés de médecine (1900).

Fonctions dans l'enseignement

Préparateur du cours de pathologie interne (1892-1897).
Chef de clinique médicale à l'Hôtel-Dieu (1897-1899).
Chef des travaux adjoint au laboratoire de médecine expérimentale (service des diagnostics) (1898-1906).
Chef des travaux de médecine expérimentale (1906).

Titres et fonctions hospitalières

Externe des hôpitaux de Lyon (1890-1892).
Interne des Hôpitaux de Lyon (1893-1897).
Chargé du service de diagnostic bactériologique des hôpitaux (1898-1906).
Médecin des hôpitaux (1903).

Enseignement

Conférences de séméiologie comme chef de clinique à l'Hôtel-Dieu (années 1898 et 1899.
Suppléances à la Clinique médicale du professeur Bondet (années 1901, 1902 et 1903).
Conférences de pathologie interne (années 1901 et 1907).
Conférences pratiques de bactériologie clinique tous les semestres d'hiver (de 1901 à 1907).
Suppléances du Cours de Pathologie générale en 1906 et 1907.
Suppléances du Cours de Clinique médicale (professeur Teissier) en 1908 et 1910
Suppléances du Cours de Thérapeutique en 1910.

Récompenses et distinctions

Lauréat des hôpitaux (Prix Bonnet, concours de 1893).
Lauréat de la Faculté de médecine (Prix du concours de 3e année).
Lauréat des prix de thèse (Médaille d'argent 1897)
Lauréat de l'Université (Prix Falcouz 1898).
Officier d'Académie (1903).
Officier de l'Instruction publique (1910).

Sociétés savantes

Membre de la Société des Sciences médicales de Lyon.
Membre de la Société médicale des hôpitaux de Lyon.
Membre de l'Association française pour l'Avancement des Sciences.
Membre de l'Association internationale contre la tuberculose.
Secrétaire général du 12e Congrès français de médecine interne (1911).
Président de la Section des Sciences médicales du Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences (1911).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Nous avons divisé l'exposé de nos travaux en *quatre parties* :

Les *trois premières* concernent nos *travaux jusqu'en 1907*, tels qu'ils étaient résumés dans un exposé de titres fait à catte époqua.

La *quatrième partie* concerne nos *travaux de 1907 à 1910* et forme comme une sorte d'appendice aux trois premiéres.

1re Partie. — **Etudes de pathologie générale.**

L'idée directrice qui nous a conduit, depuis 12 ans, du côté da ces études est celle que soutiennent à Paris M. Bouchard et son école, à Lyon M. Arloing et ses élèves, sur le rôle des *propriétés humorales* dans la résistance de l'organisme aux intoxications et aux infections. C'est ainsi que nous avons été amenés au *séro-pronostic*, à la recherche des différentes *propriétés humorales du sérum des infectes*, à l'étude des *variations leucocytaires* dans l'intoxication et l'immunité ; à nos recherches sur la *toxicité*, l'*anaphylaxie*, le *pouvoir bactéricide du liquide pleural*, etc.

D'autra part, l'observation clinique, seule ou aidéa par l'expérimentation, nous a découvert le *syndrome « diabète hyperchlorurique »*, la *lymphadénie tuberculeuse*, l'*albuminurie des pleurétiques*, etc.

Dans tous cas travaux, nous nous sommes afforcés d'allier las daux grandes méthodes d'investigation scientifique médicales, l'observation et l'expérimentation, en apportant au lit du malade, les procédés du laboratoire, sachant bien qu'il n'est pas de découverte expérimantale qui, pour être appliquéa à la médacine, puissa se passer du contrôla suprême de la cliniqua.

C'est ce qui apparaît nettemant ancora dans les deux autres parties de cat exposé qui concernent :

2e Partie. — **Etudes de clinique et d'expérimentation,**

Nous avons toujours mis au service de la clinique, les ressources du laboratoire (histologie pathologique et bactériologie) sur des sujets très divers : *tuberculose, diabète, maladies du système nerveux, circulatoire, du tube digestif, de la peau*, etc...

3e Partie. — **Etudes de bactériologie générale et appliquée.**

Ce sont, soit des travaux de bactériologie médicale, se rapportant aux problèmes soulevés au lit du malade, soit des travaux de bactériologie générale : *bacille de Koch, bacilles acido-résistants, cultures homogènes, procédés de culture*, etc.

Appendice : Articles divers. Thèses.

4e Partie. — **Travaux de 1907 à 1910.**

Les travaux résumés dans oette quatrième partie, portent principalement sur la pathologie générale et la clinique appuyées sur les recherches du laboratoire.

Nous avons continué nos recherches expérimentales et cliniques sur : le *séro-pronostic de la fièvre typhoïde* ; le *séro-diagnostic et le séro-pronostic de la tuberculose* en général et en particulier de la *tuberculose des séreuses* (péritoine et synoviales surtout, séro-diagnostic et pronostic des arthrites) ; la *comparaison de la séro agglutination et des réactions à la tuberculine.*

Une *seconde édition de notre Précis de Pathologie générale*, et un article spécial pour le nouveau Traité de pathologie générale nous ont conduit à approfondir nos premières recherches sur les *anticorps*, et surtout sur l'*Anaphylaxie*, vaste question dont nous avons tenté un exposé méthodique.

Enfin les hasards de la clinique nous ont permis d'étudier des faits curieux de : rhumatisme tuberculeux, sclérodermie d'origine tuberculeuse, maladie de Recklinghausen, persistance des bruits du cœur dans la péricardite à épanchement, etc.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDES DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Nous avons naturellement éliminé de cette partie ceux de nos travaux, concernant des observations cliniques isolées ou de portée restreinte et n'ayant que l'intérêt d'un fait particulier.

Nous ne parlerons ici que des études d'ensemble, poursuivies souvent pendant des années sur des sujets généraux et où nous avons pu développer certaines idées personnelles : *séro-pronostic des maladies*; *séméiologie et signification de l'agglutination*; *propriétés humorales favorisantes ou vaccinantes, anaphylaxie*; *études générales sur les épanchements pleurétiques, sur la tuberculose, sur le diabète hyperchlorurique, etc...*

CHAPITRE I

1. — **Précis de pathologie générale.**

Collection Testut, chez Doin, 1907 (1101 pages ; 120 figures).

. — **Principes de pathologie générale.** (Introduction du livre précédent) *Lyon Médical*,. — 16 juin 1907.

Ce livre, dont M. le professeur Testut a bien voulu nous confier la rédaction, n'est pas un Précis de séméiologie ; nous avons tâché d'y exposer la pathologie générale dans la véritable acception du terme, c'est-à-dire l'étude des *causes*, des *lésions*, la *pathogénie* et la *physiologie pathologique* des maladies.

Les quelques lignes suivantes, tirées de l'introduction, montreront la façon dont nous avons compris cet ouvrage.

« Il n'est pas douteux que le plan des pathologies générales de l'avenir « sera physiologique ; ce qui importe le plus, en définitive, c'est la dévia- « tion des *fonctions*, c'est la façon dont l'organisme réagit anormalement « sous l'influence d'une cause donnée.

« Jusqu'ici la médecine est demeurée trop anatomique, trop organi- « cienne, et pas assez physiologique ; les classifications s'en ressentent, et, « même dans certains livres élémentairesde pathologie générale, on voit « l'étude des troubles de la santé groupés autour des organes, au lieu d'être « ordonnés par rapport aux fonctions générales qui peuvent être régies par « plusieurs organes ou se passer dans l'ensemble de l'organisme.

« C'est ainsi que l'on rattache souvent à un organe des troubles qui n'en « dépendent que pour une faible partie, et l'on traite, par exemple, les gly- « cosuries, la phosphaturie, l'azoturie au chapitre « Maladies du rein », « alors qu'il s'agit de processus essentiellement généraux, souvent com- « plètement indépendants du rein et qui doivent être étudiés en eux-mêmes « et non par rapport à un organe.

« Après avoir habitué l'étudiant à penser *anatomiquement* dès le début « de ses études,on devrait plus tard le forcer à penser *physiologiquement*, « par le cadre et le plan même des ouvrages de pathologie générale.

« Nous avons tâché de le faire dans ce précis en donnant la plus large place à la *physiologie pathologique*.

« Lorsque cela a été possible nous avons ordonné ces notions par rap-
« port au point de vue *chimique*, pour forcer l'élève à penser *chimique-*
« *ment* ».

Le livre se divise en quatre parties :

Première Partie. — **Les causes des maladies : Étiologie et Pathogénie générales.**

Nous étudions successivement :

1) Causes tenant a l'état du sujet : *âge* et *sexe ; prédispositions et tares morbides ; fatigue et surmenage.*

Nous consacrons un long chapitre à :

L'*Hérédité*. — Bases histogéniques de l'hérédité, différents modes d'hérédité, hérédité pathologique en général, hérédité de certaines maladies (maladies hérédo-familiales, hérédité nerveuse, arthritique, des maladies infectieuses et surtout de la syphilis et la tuberculose).

Cette étude nous amène à un chapitre sur la *Pathologie de l'embryon*; et la *Tératologie*.

2) Causes extrinsèques ; agents morbides : agents *mécaniques, physiques* (chaleur et froid, pression barométrique, lumière, électricité, rayons X et radium), *toxiques*, et *animés*.

Nous étudions longuement ici l'étiologie des *intoxications* et des *infections*.

Deuxième Partie. — **Anatomie pathologique générale.**

Nous tâchons d'abord de résumer quelques notions importantes sur les théories générales qui ont dirigé les écoles anatomo-pathologiques.

1° *Indifférence relative des causes pour les lésions.*
2° *Spécificité et indifférence cellulaire.*
3° *Réactions anatomiques cellulaires et tissulaires.*

Puis, pour mener progressivement l'élève des notions simples aux notions plus complexes, nous étudions successivement :

a) Les *réactions élémentaires ou cellulaires*.
b) Les *réactions tissulaires*.

Parmi les *réactions anatomiques cellulaires*, nous distinguons :

Chapitre I. — Réactions anatomiques des cellules mésodermiques.

§ 1. Réactions du globule blanc.
§ 2. Réactions des cellules conjonctives.
§ 3. Multiplication des cellules et endothéliales.

Chapitre II. — Réactions anatomiques des cellules épithéliales et parenchymateuses.

§ 1. Inflammations parenchymateuses.
§ 2. Dégénérescences, surcharges et infiltrations.
§ 3. Atrophie et hypertrophie.

Les *réactions anatomiques tissulaires* sont étudiées dans les chapitres suivants :

Inflammations; *inflammations nodulaires* (tuberculose à bacilles de Koch; inflammations nodulaires en dehors de la tuberculose); *suites de l'inflammation* (suppuration, nécrose, gangrène, processus pseudo-membraneux, etc.); *tumeurs*.

TROISIÈME PARTIE. — **Physiologie pathologique**

« Nous avons vu dans les deux premières parties: quelles sont les causes des maladies et comment elles s'exercent; quelles sont leslésions produites et comment elles se produisent. Il nous reste à pénétrer plus avant dans le processus morbide,ou p.utôt à mieux analyser le mécanisme des troubles actifs, des *réactions des cellules et des organes*, lesquelles se produisent sous l'influence de ces *causes* et de ces *lésions* : c'est la *physiologie pathologique*.

Comme l'a dit CL. BERNARD, il n'y a pas de différence essentielle entre les processus normaux et les processus pathologiques; il n'y a souvent qu'une différence de degré. Entre la physiologie normale et la physiologie pathologique il n'y a qu'une différence ue point de vue.

Nous commencerons par une étude des *Troubles de la nutrition* qui, en réalité, devrait comprendre toute la pathologie générale; quiconque connaîtrait la nutrition dans les maladies en posséderait l'essence. Mais l'imperfection de nos connaissances sur bien des sujets nous oblige à n'aborder que ceux qui commencent à s'éclairer de quelques lueurs. Après une étude générale sur les *troubles de l'alimentation, de la nutrition*, des principaux modes de déviation de celle-ci, nous abordons la pathologie de la nutrition en nous plaçant comme point départ sur le terrain de la *chimie biologique*, en la prenant comme base, en lui rapportant nos cadres et nos divisions.

C'est ainsi que, prenant les principales substances nécessaires à la nutrition, nous étudions les *Troubles de l'utilisation* :

De l'*Albumine* (azoturie, uricémie, goutte),

Du *Glycogène* (glycosuries et diabètes),

Des *Graisses* (les graisses dans les états morbides, l'obésité),

Du *Phosphore* (phosphaturies),

Du *Chlorure de sodium* (néphrites, urémie, œdèmes, processus infectieux).

Nous avons autant que possible résumé les notions de physiologie générale avant de passer au cas particulier des troubles pathologiques.

Notre excuse d'être resté certainement incomplet sera peut-être trouvée dans ce fait que les auteurs des précis classiques sur la question n'ont jusqu'ici tenté aucun effort de ce genre et que nous avons cherché une nouvelle répartition, plus suggestive, croyons-nous, des acquisitions de la pathologie générale et de la chimie biologique. Nous avons eu d'ailleurs pour guide le *Traité de pathologie générale* de M. BOUCHARD où ces sujets de chimie biologique ont été traités par ce maître lui-même et ses élèves directs.

Après les troubles de la nutritrion et de l'utilisation des principales substances nous abordons :

Les *Auto-intoxications* et leurs modalités dans les maladies du tube digestif, du foie, des glandes antitoxiques, du rein surtout;

Les *Réactions générales des cellules et des organes contre l'intoxication et l'infection*;

Les *Réactions humorales* où nous résumons les données acquises mais éparses dans bien des travaux et volumes et l'*Immunité*.

Enfin nous abordons les *Troubles de la thermogénèse* (fièvre, hyperthermie; hypothermie) ».

Voici la table analytique de cette troisième partie :

Article II. — Auto-intoxications par troubles de fonctionnement du corps tyrhoïde.

§ 1. Principales données physiologiques.
§ 2. Insuffisance thyroïdenne.
§ 3. Hyperfonctionnement du corps thyroïde.

Section III. — Réactions générales contre l'intoxication et l'infection.

CHAPITRE I. — Réactions des cellules et des organes contre l'infection et l'intoxication.

Article I. — Réactions cellulaires défensives contre l'infection et l'intoxication.

§ 1. Phagocytoses.
§ 2. Leucocytoses.

Article II. — Réactions directes des organes contre les poisons.

§ 1. Rôle du sang et des leucocytes.
§ 2. Rôle du tube digestif et du foie.
§ 3. Rôle des autres glandes antitoxiques.
§ 4. Elimination des poisons.

Article III. — Réactions directes des organes contre l'infection.

§ 1. Réactions du tissu cellulaire.
§ 2. Réactions des ganglions.
§ 3. Réactions de la rate.
§ 4. Réactions des séreuses.
§ 5. Réactions des organes viscéraux.

CHAPITRE II. — Réactions humorales.

Article I. — Généralités.
Article II. — Pouvoir bactéricide des humeurs.
Article III. — Pouvoir cytolytique des humeurs ; hémolyse.
Article IV. — Pouvoir agglutinant des humeurs.
Article IV. — Pouvoir précipitant des sérums.
Article V. — Pouvoir antitoxique des sérums.
Article VI. — Quelques autres propriétés des sérums.

CHAPITRE III. — Immunité, vaccination, sérothérapie.

Article I. — L'immunité.

§ 1. Généralités sur l'immunité.
§ 2. Mécanisme de l'immunité acquise active.
§ 3. Hérédité de l'immunité.

Article II. — Application de l'immunité, vaccination, sérothérapie.

Section IV. — Troubles de la thermogénèse, fièvre, hypothermie.

CHAPITRE I. — Troubles généraux de la Thermogenèse. — Etiologie de la fièvre.

Article I. — Régulation thermique.
Article II. — Pathogénie des fièvres.

CHAPITRE II

Le Séro-Pronostic

L'idée générale du séro-pronostic dans les maladies infectieuses nous est absolument personnelle. Nous l'avons émise en 18 6 à propos de la fièvre typhoïde, développée en 1897 dans notre thèse inaugurale, et, pendant onze ans l'avons soutenue dans de nombreux mémoires sur la fièvre typhoïde ou la tuberculose. Nous avons eu la satisfaction de voir s'y rallier de nombreux auteurs. Notre point de départ a été le suivant : la défense de l'organisme dans les maladies infectieuses se fait en grande partie par les propriétés humorales; connaître les variations de ces propriétés défensives au cours des infections serait aussi connaître une partie des principaux éléments du pronostic. La réaction agglutinante étant la plus facile à étudier dans ses variations, c'est de ce côté qui furent dirigées nos recherches; mais la portée générale de l'idée du séro-pronostic dépasse de beaucoup son application pratique par l'étude de la séméiologie de l'agglutination dans les maladies.

A ce dernier point de vue, le séro-pronostic est intimément lié à la *signification de la réaction agglutinante.*

A. — PRINCIPES DU SÉRO-PRONOSTIC; SIGNIFICATION DE LA RÉACTION AGGLUTINANTE

Pour Grüber le pouvoir agglutinant des humeurs constitue une réaction d'immunité (*immunitatsreaction*); M. Widal a prouvé que le pouvoir agglutinant peut coexister avec l'absence d'immunité (dans les rechutes) et se révèle dès la période d'infection; pour nous, la propriété agglutinante des humeurs est une des *réactions humorales de défense* ou du moins coïncide avec la plupart d'entre elles.

Nous l'avons établi dans les travaux suivants sur la fièvre typhoïde, qui constituent autant d'arguments différents.

2. — **Disparition in vitro du pouvoir agglutinant des humeurs des typhiques lorsqu'on y cultive le bacille d'Eberth.**

Société de Biologie. — 27 mars 1896.

3. — **De l'influence, chez le chien, d'une inoculation de bacilles de Koch très virulents sur le pouvoir agglutinant déterminé par une première inoculation de bacilles** (En collabor. avec M. S. Arloing).

Soc. de Biologie. — 1er décembre 1900.

4. — **Fièvre thyphoïde avec complications pleuro-pulmonaires pneumococciques. Recherche de la séro-réaction dans les différentes humeurs.** (En collaboration avec M. Martin).

Lyon Médical. — 7 mars 1897.

5. — **Répartition, formation et destruction de la substance agglutinante chez les typhiques.**

Société de Biologie. — 27 mars 1897.
Province Médicale. — 20 mars 1897.

6. — **Propriétés acquises par le sérum des typhiques ; leurs rapports avec le pouvoir agglutinant.**

Société de Biologie. — 24 juillet 1897.
Société des Sciences Médicales de Lyon. — Juillet 1897.

7. — **Signification de la courbe agglutinante chez les typhiques. — Séropronostic.**

Thèse de Lyon, 1897. Baillères, 1 vol., 220 pages, 20 tracés.

L'ensemble de ces travaux, groupés et discutés pour la plupart dans notre thèse inaugurale en 1897, établissent les faits suivants :

1° *Disparition in vitro de la substance agglutinante par le développement du bacille infectant* (2). Nous ensemençons avec du bacille d'Eberth des sérums agglutinants pour ce bacille, et constatons les résultats suivants :

POUVOIR AGGLUTINANT	I. Pur	II. Après culture du B. d'Eberth
Sérum de typhique	100	10
Liquide de pleurésie tuberculeuse chez un typhique	100	10
Sérum de cheval immunisé	20	0

MM. Hahn et Trommsdorff ont confirmé complètement nos résultats en reproduisant nos expériences à ce sujet (Münch. med. Woch. mars 1900).

2° *Disparition in vivo de la substance agglutinante sous l'action du pullulement des bacilles virulents.*

Nous l'avons observée dans les pleurésies à bacilles d'Eberth chez l'homme

et expérimentalement chez le chien tuberculisé chez qui l'on voit une inoculation de bacilles tuberculeux très virulents faire disparaître ou diminuer le pouvoir agglutinant (3).

3° *Absence de substance agglutinante à l'autopsie des typhiques dans les organes les plus infectés par le bacille d'Eberth* (5).

Jusqu'à nos recherches on n'avait étudié la substance agglutiante que dans le sang, les sécrétions externes et les sérosités des malades.

Nous avons recherché systématiquement le rôle, dans la formation ou la destruction de la substance agglutinante.

a) *Des glandes à sécrétion interne*;

b) *Des organes infectés par le bacille d'Eberth*.

Pour cela nous avons procédé à la *mensuration de la substance agglutinante* dans le sang et les sérosités des principaux organes à l'autopsie de *neuf typhiques*.

Voici, par exemple, un tableau schématique fourni par ces mensurations. Chaque chiffre indique le nombre de gouttes d'une même culture de bacille d'Eberth, agglutinées par une seule goutte du sang ou de la sérosité du malade.

Pour 1 goutte de sang ou sérosité	Nombre maximum de gouttes de cultures agglutinées
Sang du doigt (pendant la vie)	200
Sang veine cave supérieure	200
Sang corps thyroïde	200
Suc de l'ovaire	200
Sang veine rénale	150
Sérosité péritonéale	100
Sérosité pleureale	100
Sang veine porte	50
Sang veines sus-hépatiques	10
Sang veine splénique	10
Suc splénique	10
Bile	10
Suc des ganglions mésentériques	10
Sérosité péricardique	10

L'ensemble de nos résultats a été confirmé par M. Pecbère, en Belgique.

Les faits et conclusions, pour la plupart nouveaux et personnels, auxquels ont conduit ces mensurations sont les suivants :

a) C'est dans le *sang de la circulation générale* que setrouve le maximum de la substance agglutinante.

b) *Le rôle des glandes* est très actif. *Les glandes à sécrétion externe* (le rein notamment) détruisent ou éliminent cette substance en quantité variable. Ce fait, prouvé avant nous par la découverte du pouvoir agglutinant des urines, l'est aussi par nos examens du sang de la veine rénale, qui contient d'ordinaire moins de substance agglutinante que celui de la circulation générale.

Certaines glandes à sécrétion interne (corps thyroïde, ovaire), paraissent n'avoir aucun rôle formateur ni destructeur; le suc de ces glandes et

le sang qui en sort ont le même pouvoir agglutinant que le sang de la circulation générale.

Le foie élimine de la substance agglutinante par la bile; il semble en détruire d'autre part; le sang des veines sus-hépatiques en renferme cinq fois moins, en moyenne, que celui de la veine porte.

La rate semble jouer un rôle analogue, au moins *dans certaines conditions*, car le sang de la veine splénique, recueilli sur le cadavre, est dix ou quinze fois moins agglutinant que celui de la circulation générale.

L'explication de ces résultats peut tenir à l'infection de ces organes par le bacille d'Eberth. En effet, chez le cobaye inoculé sous la peau avec de la toxine typhique, MM. Chantemesse et Hulot ont observé, au contraire, la formation de la substance agglutinante dans la rate et le foie.

c) *Les organes infectés par le bacille d'Eberth*, ou directement intoxiqués par ses sécrétions (rate, foie, ganglions mésentériques, séreuses parfois) renferment peu ou pas de substance agglutinante chez le cadavre.

Ce fait semble dû à un antagonisme direct entre celle-ci et le bacille ou ses sécrétions.

4° *L'action atténuante des sérums agglutinants sur les bacilles agglutinés.*

Nous avons institué des expériences sur *soixante-dix-huit cobayes*, avec le sérum de *treize malades, dont neuf typhiques*. Nous sommes arrivés ainsi aux conclusions suivantes.

Les cobayes inoculés avec les bacilles agglutinés survivent où ne meuque très longtemps après ceux qui ont eu la même dose de culture non agglutinée. *L'action atténuante des sérums de typhiques* sur les cultures du bacille d'Eberth *parait donc dépendre de leur pouvoir agglutinant*, et l'atténuation des bacilles semble due aux modifications que leur imprime l'agglutination. Les expériences antérieures de Nicolas sur le bacille diphtérique conduisaient aux mêmes conclusion. D'autres auteurs, tels que Trump, en Allemagne, ont même été plus loin et soutenu que les variations du pouvoir bactéricide, en général, sont parallèles à celles du pouvoir agglutinant.

Sans doute, il est bien démontré actuellement que les propriétés bactéricides proprement dites et agglutinantes sont de nature différente, peuvent exister l'une sans l'autre dans un sérum. Mais elles sont souvent liées, et, d'ailleurs, en plus du pouvoir bactéricide d'un sérum on doit admettre, pour expliquer nos expériences, celles de Nicolas (bacille de Lœffler), celles de Trump, etc., une *action atténuante spéciale due à l'agglutination.*

5° *Dans les maladies infectieuses le pouvoir agglutinant du sang évolue en raison inverse de la gravité de l'infection* (7).

Nous avons été les premiers à démontrer ce fait capital, dans la fièvre typhoïde, puis avec M. Arloing, dans la tuberculose.

Nos vues ont été, d'ailleurs, confirmées par M. Etienne (à Nancy), MM. Tchistowitch et Epiphanoff (à Saint-Petersbourg), MM. Ferré et Antony (à Bordeaux), MM. Artaud et Barjon, Pelon, Bormans, etc... pour la fièvre typhoïde

Les *faits analogues, rapportés par M. Griffon, à propos des pneumococcies*, sont, à propos d'une autre infection, une confirmation éclatante de notre théorie. « S'il est, dit-il, des observations où la réaction ag-

glutinante fait défaut, c'est toujours chez des malades qui ne tardaient pas à succomber. Nous avons rencontré une agglutination très intense dans les cas de pneumococcies relativement bénignes, localisées.

Le maximum d'intensité de la réaction est atteint, en général, le jour où les symptômes critiques de la défervescence annoncent que la lutte s'est terminée à l'avantage de l'organisme » (L'agglutination du pneumocoque ; Griffon, thèse Paris 1900, p.53).

On dirait que ces lignes ont été écrites par nous et pour la fièvre typhoïde.

L'ensemble de ces *données* nous semble constituer un certain nombre d'arguments en faveur de la théorie qui envisage la production de la substance agglutinante au cours de la fièvre typhoïde comme une réaction de défense, *ou, tout au moins, comme parallèle, dans la majorité des cas, à l'ensemble des réactions humorales défensives* qui aboutissent à la guérison

Ceci nous a conduit au séro-pronostic.

B. SÉRO-PRONOSTIC DE LA FIÈVRE TYPHOIDE
LA COURBE D'AGGLUTINATION

Nos recherches sur ce point, entreprises en 1896, pour notre *thèse inaugurale*, ont été poursuivies *pendant quatre années*. La fréquence de la fièvre typhoïde à Lyon nous a permis de recueillir *112 observations personnelles*, pour lesquelles nous avons suivi nous-même l'évolution clinique et les variations du pouvoir agglutinant pendant la maladie et la convalescence.

Par des mensurations répétées de ce pouvoir agglutinant (P. A.), notées sur des feuilles spécialement graduées à cet usage, parallèlement aux variations de la température, nous avons établi des *courbes agglutinantes, comparables aux courbes thermiques*.

---

8. — La courbe agglutinante chez les typhiques (Application au séro-pronostic).

Revue de Médecine. — Octobre 1897, p. 745-804.
Société de Biologie. — 24 juillet 1897.
Société des Sciences Médicales. — Lyon, octobre 1897.

9 — Nouvelles observations de courbes agglutinantes.
Presse Médicale. — 5 janvier 1897.

10. — Courbes agglutinantes chez les typhiques. — Séro-pronostic.
Revue de Médecine. — 1900, Avril (p. 317-239), juin (p. 483-521).

A) ***Courbe agglutinante.*** — Nous avons établi qu'il existe une *courbe normale et régulière du pouvoir agglutinant* dans la dothiénentérie,

courbe qui est, du moins, la plus habituelle dans les formes simples non compliquées, de même qu'il existe dans ces cas une courbe thermique régulière.

1° *Dans ces formes simples*, la courbe agglutinante présente une *phase d'ascension* progressive, correspondant à la période d'état, un *maximum d'élévation* au moment où la température commence à descendre et où les symptômes généraux s'amendent, une *phase descendante* brusque pendant les derniers jours de la maladie ou les premiers de la convalescence. L'ensemble constitue, le plus souvent, une *courbe en clocher*. Cette marche de la courbe agglutinante se fait en sens inverse de la courbe thermique, ou courbe d'infection, et *la production de substance agglutinante est maxima au moment où l'organisme triomphe de l'infection.*

Le tracé suivant (Fig. I), emprunté à notre thèse, en est un exemple typique (1).

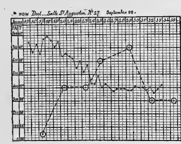


Fig. I.

Fièvre typhoïde bénigne (24 jours). *Courbe agglutinante en clocher.*
Séro-pronostic très favorable.
On voit la courbe agglutinante s'élever à mesure que la courbe thermique descend.

2°) *Les courbes continuellement basses* se rencontrent rarement dans les formes moyennes, très souvent, au contraire, dans les formes hyperinfectieuses, prolongées ou mortelles. Le tracé II en est un bel exemple.

M. Pané, dans sa thèse (La fièvre typhoïde à l'Hôpital de Toulon, 1900), confirme absolument nos idées à propos d'une épidémie très grave où la courbe agglutinante est restée très basse dans tous les cas mortels. MM. Pelon, Artaud et Barjon, etc., dans des cas mortels avec absence de séro-réaction, adoptent tous notre conclusion.

3°) Les *courbes irrégulières, à grandes oscillations*, à abaissement

(1) Dans tous nos tracés, la courbe ⊗...⊗ indique la marche du pouvoir agglutinant (P.A.), chaque ⊗ indiquant une mensuration dont la valeur correspond à l'échelle P.A. placée à gauche du tracé.

précoce (en pleine période d'état), se rencontrent surtout dans les formes graves ou prolongées.

4°) *L'abaissement du pouvoir agglutinant avant la défervescence* existe surtout dans les formes mortelles, graves, prolongées. Sa signification semble d'autant plus défavorable que le pouvoir agglutinant était moins élevé et qu'il ne se relève pas ensuite. (Voir la Fig. II). M. Widal avait signalé dès 1899 des faits analogues.

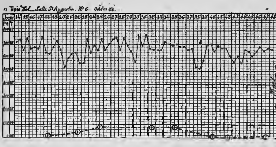


Fig. II.

Fièvre typhoïde hyperinfectieuse mortelle. Courbe de température élevée. Courbe agglutinante basse, puis descendante (séro-pronostic défavorable, surtout à partir de l'abaissement de la courbe).

5°) L'étude *des fièvres typhoïdes à rechute* confirme toutes ces données.

6°) Dans les *fièvres typhoïdes anormales*, par leur bénignité ou leur torpidité, le pouvoir agglutinant est des plus variables.

7°) *L'étude de nos statistiques* sur la présence ou l'absence de la réaction agglutinante dans 100 cas de fièvres typhoïdes des hôpitaux de Lyon en 189‹ et 1899 (thèse de Berne, 1899), et sans qu'on ait eu à établir la courbe agglutinante complète, montre aussi que la séro-réaction est absente surtout dans les formes graves, compliquées, mortelles.

En un mot, *dans la généralité des cas, la réaction agglutinante évolue en raison inverse de la gravité de l'infection.*

B. — Applications pronostiques. — Tel que nous l'envisageons, le séro-pronostic n'est *qu'un des éléments du pronostic général* de la maladie. Il ne peut suffire à lui seul, en dehors des autres indications de la clinique qu'il ne vise qu'à compléter et non à remplacer.

Il est basé des statistiques importantes et sur l'étude de la courbe agglutinante dans 112 observations, *c'est-à dire sur des faits*, et non pas seulement sur des vues de l'esprit ou des expériences de laboratoire.

C'est, bien plus qu'une mensuration isolée, l'*étude suivie de la courbe agglutinante*, dans sa comparaison avec les symptômes d'infection et

surtout avec la courbe thermique qui fournira les données pronostiques importantes.

De même que la seconde de ces courbes schématise, *en général*, la marche de l'infection, la première représente assez bien l'évolution d'une partie des réactions de défense. A ce titre,et puisqu'*en fait, à certaines formes de la maladies correspondent certains types de courbe agglutinante*, le séro-pronostic,envisagé et appliqué comme nous l'avons indiqué, est donc un *élément important de pronostic* à rapprocher des autres données fournies par le clinique et le laboratoire.

La seule difficulté réside dans la longueur et la répétition des épreuves d'agglutination nécessaires pour établir la courbe complète. Mais *une seule recherche de l'agglutination peut suffire dans certains cas*: ainsi *l'absence de séro-réaction à une période avancée de la maladie est un signe de très mauvais augure*, coïncidant presque toujours avec les formes graves, hypertoxiques et mortelles.

Nous résumons ceci en disant: la *séro-réaction sert au diagnostic lorsqu'elle est positive et au pronostic lorsqu'elle est négative*.

C. — SÉRO-PRONOSTIC DE LA TUBERCULOSE

Pour la tuberculose, la question est plus compliquée puisque l'évolution de cette infection est des plus irrégulières et que rien n'est si difficile que d'établir un pronostic pour une maladie qui évolue en un mois ou plusieurs années, qui peut affecter tous les organes,et constituer des entités cliniques et anatomiques aussi diverses que le lupus et la pneumonie caséeuse.

Même en se limitant à la tuberculose pulmonaire, la gravité réelle et le pronostic vrai de chaque cas ne peut se prouver que par *des années d'observation*, et même lorsque la guérison apparente est survenue, on ne saurait sans témérité se prononcer sur la persistance des améliorations et des guérisons.

Nous croyons cependant que l'étude minutieuse de la séro-réaction peut servir au pronostic, d'après les arguments suivants.

---

11. — Des causes qui modifient le pouvoir agglutinant dans le sang des sujets expérimentalement tuberculeux (En collab. avec M. S. Arloing).

Journal de Physiol. et Pathol. générale. — N° 1, 1900, p. 82-94.

Nous verrons que les tuberculeux gravement malades sont souvent dépourvus du pouvoir agglutinant ou possèdent un pouvoir très faible.

Il fallait essayer d'en découvrir les causes afin de donner à ce fait la signification qui lui convient. Nous ne pouvions réussir qu'au moyen de l'expérimentation. Nous avons donc étudié le pouvoir agglutinant normal du sérum sanguin chez plusieurs espèces animales, puis l'influence

que peut avoir, sur l'accroissement de ce pouvoir, la tuberculisation à l'aide de cultures ou de lésions tuberculeuses douées d'une virulence plus ou moins grande.

Etude expérimentale avec *deux sortes de virus tuberculeux*, l'un très virulent, l'autre très atténué, inoculés à doses variables et par des portes d'entrée différentes, au *chien*, au *lapin*, à la *chèvre*, à la *vache* et au *cobaye*.

On s'aperçoit que les résultats sont subordonnés à deux facteurs : 1° *la virulence de l'agent tuberculisant*; 2° *la susceptibilité de l'espèce animale à la tuberculose*.

Le développement du pouvoir agglutinant chez un individu demande que cet individu résiste le plus possible à l'infection tuberculeuse. Il resistera dans deux cas : lorsque son organisme offrira naturellement un milieu peu propre à l'évolution de la tuberculose, ou bien lorsque, offrant un terrain propice à la tuberculose, il reçoit un virus affaibli.

Un virus très actif ne pourra provoquer l'accroissement du pouvoir agglutinant que s'il est inséré sur une espèce très résistante ou introduit par une voie qui ne favorise pas la généralisation de la tuberculose.

Nos expériences sur le cobaye, le lapin et le chien, confirment la règle que nous avons établie, subordonnant le titre du pouvoir agglutinant à la résistance des espèces à la tuberculose. Nos expériences sur le chien et le bœuf, dont le tissu conjontif ne se prête pas à la généralisation du virus tuberculeux, prouvent que, dans ces cas, le pouvoir agglutinant peut se développer sous l'influence d'un virus tuberculeux très actif inoculé sous la peau. Chez le cobaye, au contraire, espèce très tuberculisable, nous voyons que le pouvoir agglutinant reste toujours faible et qu'il n'est réellement marqué que si la tuberculisation est produite par une matière tuberculeuse atténuée.

Si nous transportons à l'espèce humaine les notions qui découlent de nos expériences, nous compreuons très bien que les personnes présentant des lésions graves, étendues, confluentes, dont la résistance est visiblement vaincue par la tuberculose, aient un sérum peu ou pas agglutinant, tandis que celles qui portent des lésions latentes peu étendues aient un pouvoir agglutinant manifeste. Nous comprenons aussi que le pouvoir agglutinant ne soit jamais très élevés chez l'homme, puisque notre espèce se trouve dans le groupe de celles qui ne présente pas grande résistance à la tuberculose.

Le pouvoir agglutinant se développe en raison directe de la résistance du sujet, et en raison inverse de la virulence de la tuberculose.

---

12 — Valeur séméiologique de la réaction agglutinante chez les tuberculeux ; séro-diagnostic ; séro-pronostic.

Rapport présenté à l'*Association française pour l'avancement des sciences. Congrès de Lyon*, août 1906.

Dès 1899, nous disions, avec M. Arloing, d'après une statistique de 186 cas : « Le pouvoir agglutinant paraît évoluer en raison inverse de la gravité de l'infection » (Congrès de Berlin, 1899), et en 1900 (*Gaz. des Hôpit.*, 1er dé-

cembre) : « Ces faits acquièrent une certaine importance au point de vue du pronostic des tuberculoses humaines ».

1° *Arguments de statistique.* — Nous avons établi, avec M. Arloing, que l'*agglutination est faible ou absente, surtout dans les formes graves ou mortelles* (phtisie avancée, granulie, pneumonie caséeuse, méningite, etc.) et que *le peu d'intensité du pouvoir agglutinant est un signe de mauvais augure* à ajouter aux autres. La réciproque n'est pas, d'ailleurs, forcément exacte, et il serait moins juste de dire qu'un pouvoir agglutinant élevé est un signe d'heureuse terminaison. S'il est exceptionnel de voir la séro-réaction manquer dans les formes curables et bénignes, on peut la voir assez élevée dans certaines formes mortelles. Pour nous, l'élévation de l'agglutination veut dire « défense de l'organisme » ; il peut donc y avoir défense même intense et, cependant, défaite de l'organisme, si, par exemple, l'infection est trop virulente. Tandis que, s'il n'y a pas de réactions défensives, la défaite est presque certaine dans tous les cas.

2° *Etude de la courbe agglutinante.* — A côté de l'argument de statistique générale, se place celui que donne *l'étude de l'évolution de la propriété agglutinante chez un même malade*, suivi jusqu'à la mort ou la guérison complète. Nous avons vu souvent baisser le pouvoir agglutinant à mesure que l'évolution de la maladie s'aggravait. Tel le cas dont nous avons publié le résumé :

M..., vingt-huit ans, grossesse, pleurésie double fébrile, phtisie galopante, mort au quatre-vingt-seizième jour.

POUVOIR AGGLUTINANT

	Du sérum	Du liq. pleural
20e jour	+ 10	+ 5
50e —	+ 5	0
80e —	0	0
95e —	0	0

Cette observation est typique, car nous avons pu suivre la maladie du début à la fin, répéter les recherches et voir baisser progressivement les courbes d'agglutination du sang et du liquide pleural.

Il est probable que la plupart des phtisiques avancés dont le sérum n'agglutine pas, ont présenté une période d'agglutination positive, et que le même phénomène de disparition se produit avec l'aggravation des lésions.

Au Congrès de Gênes de 1905, M. Tessier s'est nettement prononcé pour la théorie de la réaction de défense et pour le séro-pronostic.

---

13. — Séro-pronostic des pleurésies tuberculeuses.

Congrès de la Tuberculose. — Paris, 1905.
Presse Médicale, 8 novembre 1905.

Nos résultats sur ce point sont extrêmement probants et d'une grande portée pratique.

C'est que nous avons pu suivre nos malades pendant des années, jusqu'à la guérison aussi éloignée que possible, ou jusqu'à la mort, pour pouvoir établir la valeur pronostique de l'agglutination.

Nos observations s'appliquent à *huit années de patientes études* à l'hôpital, surtout dans un même service, celui du professeur Bondet, où nous avions toutes facilités pour retrouver nos malades. Deux de nos élèves nous ont aidé à retrouver par des enquêtes longues et minutieuses la trace et le sort de nos sujets après leur guérison hospitalière. Tous ont été ainsi complètement suivis par le même observateur non seulement au point de vue clinique immédiat, mais au point de vue de l'évolution de leur maladie pendant des années. La plus grande rigueur était apportée également au diagnostic de certitude de la nature tuberculeuse de l'affection (clinique, cytologie et inoculation au cobaye poursuivies parallèlement au séro-diagnostic).

Nous ne pouvons que résumer ici les résultats d'ensemble de nos *115 observations*, tels que nous les avons exposés au Congrès de Paris en 1905. Laissant également de côté les variations du pouvoir agglutinant du sérum sanguin plus longues à interpréter, nous ne parlerons que de l'agglutination *avec le liquide pleural lui-même*.

Nos cas peuvent se diviser en deux séries, selon que le liquide pleural agglutine à partir de 1 pour 5, ou ne possède pas cette propriété. Comparons le nombre de morts, d'aggravations ou de guérisons dans les deux séries.

Pleurésies à sérosité agglutinante. — Nous en avons 67 cas sur lesquels : 50 guéris ou très améliorés jusqu'à l'heure actuelle (soit 75 pour cent) et 17 seulement sont morts à l'hôpital ou dans les années qui ont suivi (soit 25 pour cent).

Pleurésies à sérosité non agglutinante. — Nous en avons observé 48 cas, où la séro-réaction a été négative à 1 pour 5, toutes les fois que nous l'avons cherchée (souvent 4 ou 5 fois chez le même sujet). Sur ces 48 malades, 35 sont morts ou très aggravés (soit 73 pour cent) et 13 seulement ont guéri ou se sont améliorés d'une façon durable (soit 17 pour cent).

En résumé { 75 pour cent de guérisons dans les cas à réaction positive.
73 pour cent de morts dans les cas de réaction négative.

En poussant l'analyse plus loin et en tenant compte du degré de l'agglutination dans la première série, nous voyons que ce sont les pleurésies plus fortement agglutinantes (à 1 pour 10, 1 pour 20 et au-delà) qui ont eu le pronostic le meilleur (79 pour cent) de guérisons, et celles qui ont le moins agglutiné (à 1 pour 5 seulement) ont guéri moins fréquemment (65 pour 100 seulement). De telle sorte qu'en comparant le pourcentage des morts et des guérisons dans les cas avec agglutination forte, faible ou nulle, nous avons la gradation suivante :

Pleurésies à séro-réaction forte......... (1 pour 10 et au-delà, 33 cas)	Guéris:	79 pour 100
	Morts :	21 —
Pleurésies à séro-réaction faible........ (1 pour 5, 34 cas).	Guéris:	65 —
	Morts :	35 —
Pleurésies à séro-réaction nulle........ (48 cas)	Guéris:	27 —
	Morts :	73 —

De telle sorte que le *pronostic de la pleurésie tuberculeuse à épanchement s'améliore avec l'intensité du pouvoir agglutinant du liquide pleural et s'aggrave avec la diminution ou l'absence de cette réaction agglutinante*. On peut même préciser, d'après les chiffres précédents et dire : *Les pleurétiques dont le liquide agglutine au moins à 1 pour 5 guérissent environ 3 fois pour 4 ; les pleurétiques dont le liquide n'est pas agglutinant à 1 pour 5 ne guérissent qu'environ 1 fois sur 4.*

Enfin, on voit souvent le pouvoir agglutinant d'un liquide pleurétique augmenter avec l'évolution vers la guérison et au contraire diminuer avec l'aggravation de la maladie. L'observation citée plus haut est une preuve de cette dernière assertion : en voici une de la première.

Giusep..., 18 ans. Pleurésie séro-fibrineuse bénigne, sans complications. Guérison complète.

Pouvoir agglutinant du liquide pleural

9e jour	1 p. 5
14e —	1 p. 10
21e —	1 p. 15

Nous ne croyons donc pas dépasser la portée des très nombreux faits (115 observations) longuement et minutieusement observés (pendant 7 ans) en disant :

Une séro-réaction pleurale positive est un signe de pronostic plutôt favorable et d'autant plus que l'agglutination est plus élevée.

L'absence de séro-réaction pleurale est, au contraire, un signe de très mauvais pronostic (mort dans les trois quarts des cas.

CHAPITRE III

Séméiologie et signification générale de la propriété agglutinante dans la tuberculose. Séro-diagnostic de la tuberculose.

Dès 1898, notre maître, le professeur Arloing, voulut bien nous associer à ses travaux, d'un si grand intérêt et d'une portée pratique si générale, sur les cultures homogènes du bacille de Kook et leur agglutination par les sérums de l'homme ou das animaux tuberculeux.

Il est superflu d'insister sur l'importance du séro-diagnostic de la tuberculose; mais oes études ont encore une portéa plus générale que cette application pratique. On a souvent trop de tendance à ne considérer le pouvoir agglutinant des humeurs des infectés comme ne devant servir qu'au diagnostic, depuis la brillante découverte de Widal. L'intérêt général de cette question consiste pourtant à étudier le « *symptôme* » *agglutination* dans toutes ses modalités, dans toutes ses variations normales ou anormales, à comparer celles-ci aux autres manifestations de l'infection et de la défense.

Etudier chez les hommes ou les animaux tuberculeux, les variations de l'agglutination, ses rapports avec la forme, la localisation, la gravité de la maladie, son importance dans les processus d'immunité et de défense, enfin les conclusions diagnostiques ou pronostiques qui en découlent, tel a été le but de ces travaux poursuivis pendant 9 ans.

Les travaux des auteurs qui noue ont suivi eur oe terrain se sont tellement multipliés qu'un historique oomplet ne paut trouver plaoe ici. De toutes les parties du monda scientifique on nous demanda le bacille homogène A, at presque toutes les recherches publiées ont été faites avec ce bacilla. On trouvera dans les thèses de nos élèves Descos, Berthelon et Balme, un historique et una bibliographie trop longs pour cet exposé.

A l'heure actuelle, la séro-réaction a été étudiéa partout, eurtout au point de vue du séro-diagnostic.

Presqua tous les auteurs confirment les recharches que M. Arloing et nous-mêmes avons publiées. Nous oiterons : Ferré, Mongour et Buard, à

Bordeaux ; Widal et Ravaut, Dieulafoy, Schrapf, Sabaréanu et Salomon, à Paris; Carrière, à Lille ; Hawthorn, à Marseille ; Lagriffoul, à Montpellier ; Nilus, à Nancy; en Suisse, Humbert, de Genève, élève de Bard ; en Allemagne, Bendix, Rumpf et Guinard; Romberg ; en Russie, Kazarinov, Schakarin ; en Italie, Mazagalli et Caffareno, Marchetti et Stefanelli, Marini ; en Roumanie, Thomescu et Graçoski, etc...

Les recherches de tous ces savants concordent avec les nôtres, sauf sur des points secondaires ou sur l'interprétation de certains faits.

A. — TECHNIQUE GÉNÉRALE. — LES CULTURES HOMOGÈNES

Les nombreuses et patientes recherches suivantes ont été poursuivies pendant des années pour arriver à une technique simple et facile telle que nous la possédons aujourd'hui. Ce point de vue pratique se liait naturellement à une question de bactériologie générale d'une haute importance : celle de la *variabilité et des transformations des bacilles* de la tuberculose de différente origine.

14. — **De l'obtention des cultures du bacille de Koch les plus propices à l'étude de l'agglutination** (En collaboration avec M. Arloing).

Acad. des Sciences. — 8 août 1898.
Acad. des Sciences. — 19 septembre 1898.

15. — **De l'action du froid ou des antiseptiques sur la conservation des cultures homogènes de bacilles tuberculeux destinées à l'agglutination** (En collaboration avec M. S. Arloing).

Société de Biologie. — 14 décembre 1901.

16. — **Indications pratiques pour le séro-diagnostic de la tuberculose** (En collaboration avec M. S. Arloing).

Prov. Méd. — 10 mai 1902.

17. — **De l'agglutination comparée des différents bacilles tuberculeux par les différents sérums** (En collaboration avec M. S. Arloing).

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon. — 12 avril 1904, p. 150.

1° *Choix du bacille.* — Il faut des cultures d'origine humaine, homogènes, d'*un bacille de Koch bien agglutinable.*

Nous avons montré, avec M. Arloing, que la propriété d'agglutinabilité n'appartient pas à toutes les cultures homogènes de bacilles de Koch (Voir n° 17). Quelques auteurs (Ruitinga) ont employé avec de mauvais résultats des bacilles peu homogènes dans leurs cultures et mal agglu-

tinables. Le bacille A remplit toutes les conditions voulues de facilité de culture et d'agglutinabilité.

2° *Obtention des cultures homogènes.* — Un tel bacille, déjà accoutumé aux cultures homogènes, sera cultivé en bouillon glycériné à 5 pour 100, dans des matras agités tous les jours (à la main ou par une machine agitatrice), a l'étuve à + 38 degrés. Les cultures seront toujours entretenues *dans les mêmes conditions* et ensemencées avec des cultures mères en bouillon âgées d'un mois.

3° *Emploi des cultures âgées diluées.* — Nous conseillons de prendre des cultures très riches, âgées de quatre à cinq semaines, de les diluer cinquante à soixante fois avec de l'eau salée à 8 pour 1000 stérilisée et d'employer cette dilution au lieu des cultures brutes et jeunes. Ceci permet d'avoir, sous un petit volume, une matière agglutinable facile à conserver, à transporter et à utiliser à un moment donné en la diluant.

4° *Emploi du sérum étalon.* — On conservera toujours au froid et à l'obscurité un ou plusieurs sérums dont le pouvoir agglutinant en un temps donné est connu. Ce sérum étalon servira à contrôler le degré d'agglutinabilité des cultures diluées ; celles-ci ne seront employées que lorsqu'elles donnent avec le sérum-étalon le degré d'agglutination en un temps donné qui est ordinairement de trois à cinq heures.
La comparaison des sérums à expérimenter avec le sérum-étalon pour une culture diluée donnée mettra à l'abri de bien des causes d'erreur tenant surtout à la variabilité des cultures.

5° Pour les sérums d'homme adulte on fera les mélanges de ceux-ci à la culture diluée à 1 pour 5, 1 pour 15, etc, etc... *On ne tiendra compte que des réactions très nettes et visibles à l'œil nu en trois à cinq heures.*

B. — SÉMEIOLOGIE GÉNÉRALE DE LA SÉRO-RÉACTION CHEZ LES TUBERCULEUX

18. — Recherche et valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch (En collaboration avec M. S. Arloing).

Congrès pour l'étude de la Tuberculose. — Paris, 1898.
Acad. des Sciences. — 19 septembre 1898.

19. — Séro-diagnostic de la tuberculose (En collabor. avec M. S. Arloing).

Congrès pour l'étude de la Tuberculose. — Berlin, 1899.

20. — L'agglutination du bacille de Koch. Application au Séro-diagnostic de la Tuberculose (En collabor. avec M. S. Arloing).

Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen. — 1900, Band I, Heft 1.

21. — **Ueber den Werth der serumreaction für die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose** (En collabor. avec M. S. Arloing).

Deutsche medicinische Wochenschrift. — 29 novembre 1900, p. 766.
Presse Médicale. — 1er septembre 1900.

22. — **Le séro-diagnostic de la Tuberculose** (En collab. avec M. S. Arloing).

Revue générale in *Gazette des Hôpitaux.* — 1er décembre 1900.

23. — **Le séro-diagnostic de la tuberculose dite « chirurgicale ».**

In *Thèse de Clément.* — Lyon, 1900.

24. — **Les sérums agglutinant le bacille d'Eberth ont-ils la même action sur le bacille de Koch ?** (En collaboration avec M. S. Arloing).

Journal de Physiol. et Pathol. générale, n° 4. — Juillet 1903.

25. — **Le séro-diagnostic de la tuberculose chez le vieillard.**

Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon. — 15 décembre 1903. p. 517.

26 — **Tuberculose latente et séro-diagnostic.**

Bulletin Société Médic. des Hôpit. de Lyon. 22 mars 1904, p. 137.

27 — **Le séro-diagnostic tuberculeux chez les lupiques.** (En collaboration avec M. J. Nicolas).

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon. — 7 nov. 1905, p. 322.

28. — **Le séro-diagnostic de la tuberculose** (En collab. avec M. S. Arloing).

Congrès de la Tuberculose. — Paris, octobre 1905.

29. — **Le séro-diagnostic dans les formes atténuées et fibreuses de la tuberculose.**

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon. — 26 juin 1906, p. 317.

30. **Valeur séméiologique de la réaction agglutinante chez les tuberculeux.**

Rapport au Congrès de l'Association pour l'avancement des Sciences. — Août 1906.

Actuellement, depuis 1898, nous avons recherché la séro-réaction chez plus de 1.200 sujets adultes, soit à l'hôpital, soit chez les gens sains en apparence. Les chiffres exacts du pourcentage varient un peu avec les statistiques partielles ; dans leur ensemble on peut les résumer ainsi :

Nombre de séro-réactions positives :

1° Chez les tuberculeux avérés..................	80 à 90 pour 100
2° Chez les malades d'hôpital non cliniquement tuberculeux..................................	35 à 40 pour 100
3° Chez les sujets sains en apparence...........	30 pour 100.

Ces chiffres doivent être commentés suivant chaque catégorie de sujets.

I. — Chez les Tuberculeux. — Les variations de l'agglutination sont à considérer suivant la forme, la localisation, la gravité des lésions et l'âge du sujet.

a) Question de la localisation des lésions. — Les tuberculoses très localisées (dites chirurgicales) sont souvent moins agglutinantes que les autres (75 pour cent dans la thèse de notre élève Clément (**17**): statistique de 55 cas de tuberculoses osseuses, articulaires, cutanées, etc).

Dans le lupus ordinaire (25 cas) ou érythémateux (7 cas) nous avons trouvé avec Nicolas (nº **21**) à peu près la même proportion ; d'autres auteurs sont arrivés au même pourcentage.

Les tuberculoses viscérales, pulmonaires, pleuro-pulmonaires, séreuses intestinales, péritonéales, sont celles qui donnent le plus souvent et le plus fortement l'agglutination.

b) L'agglutination suivant les âges. — A la suite de nos recherches, l'important travail de notre élève Descos a montré des modalités spéciales de l'agglutination *chez l'enfant*. Le sang du nouveau-né n'agglutine jamais, même s'il est issu de mère tuberculeuse (Romberg, Descos). Le sang des petits enfants (au-dessous de 8 ans) tuberculeux n'est pas aussi agglutinant que celui de l'adulte tuberculeux ; de telle sorte qu'une réaction agglutinanle a une signification valable à des taux bien moins élevés chez l'enfant (1 pour 3 par exemple). D'après les tableaux de l'auteur, à mesure que l'on passe des enfants du premier âge à des enfants de plus en plus grands le taux des agglutinations incomplètes diminue et celui des agglutinations élevées augmente.

Chez l'adulte on a le pourcentage que nous indiquons plus haut (presque tous les malades de notre statistique personnelle sont des adultes).

Chez le vieillard les tuberculoses depuis longtemps guéries n'agglutinent plus, aussi la séro-réaction est moins fréquente que chez l'adulte ; chez un vieillard cliniquement non tuberculeux, une agglutination nettement positive a une grosse valeur pour déceler un foyer de tuberculose latente qui, dans la majorité des cas, est encore en activité (**19**).

En résumé, la fréquence de l'agglutination varie avec l'âge ; partant de 0 chez le nouveau né, elle s'élève progressivement avec l'âge de l'enfant, atteint son maximum chez l'adulte et redescend enfin chez le vieillard, où la tuberculose est moins fréquente.

c) Influence de la gravité et de la marche de la tuberculose sur l'agglutination. — De même que nous l'avons montré pour la fièvre typhoïde, la gravité de l'infection tuberculeuse est un facteur important dans les variations de l'agglutination.

En général, et sauf exceptions, *les tuberculoses les plus graves, à marche rapide, sont celles qui donnent la plus forte proportion de séro-réactions nulles ou faibles* (**14**, **16**, **23**) quinze pour 100 environ des tuberculeux avérés n'agglutinent pas ; ce sont presque tous des phtisiques avancés, des cachectiques, et surtout des sujets atteints de granulie, pneumonie caséeuse, méningite, c'est-à dire d'affections à marche grave. et rapide. Cela est vrai pour tous les âges, pour l'enfant et le vieillard. Le liquide séreux des méningites n'est jamais agglutinant ; il en est de même de celui des pleurésies granuliques ou hémorragiques graves

ou séreuses mortelles, alors que celui des pleurésies bénignes est très agglutinant (11).

Inversement, ce sont les cas les plus bénins, les plus curables qui donnent à la fois la proportion la plus forte d'agglutinations positives et les réactions les plus élevées. Pleurésies *a frigoré*, tuberculoses fibreuses des sommets, pleurésies ou péricardites sèches, emphysèmes ou bronchites chroniques avec lésions fibreuses très discrètes, péritonites ascitiques, tuberculoses localisées de l'intestin, tuberculoses articulaires, ganglionnaires bénignes, etc., telles sont les formes où l'agglutination est la règle, et le plus souvent élevée.

Ainsi, une tuberculose ganglionnaire très grave et étendue, à forme d'adénie, ne donne pas la séro-réaction (nº 57) ; c'est tout le contraire avec les formes localisées d'adénites cervicales à guérison commune.

De plus, on voit souvent le pouvoir agglutinant nul au début, d'une affection tuberculeuse (pleurésie), augmenter à mesure que s'affirme la guérison et, réciproquement, le pouvoir agglutinant peut disparaître aux approches de la terminaison fatale (Voir séro-pronostic).

Enfin l'expérimentation chez l'animal, avec des tuberculoses de différentes virulences, vient confirmer tous ces points de vue. Le développement du pouvoir agglutinant chez les animaux, paraît en raison inverse de la virulence de l'infection et en raison directe de la résistance du sujet ou de l'espèce tuberculisée (Voir page 0, nº X).

L'agglutination est une sorte de résultante entre ces deux facteurs inverses. Nous avons vu les *données pronostiques qu'on en peut tirer dans certains cas* (Voir nº 11).

d) *L'agglutination persiste-t-elle après la guérison des lésions ?* — C'est là une question fort importante pour la théorie et la pratique. Il est souvent impossible de dire si une lésion, guérie en apparence, est devenue tout à fait inactive ou si elle ne fait que sommeiller ; et, par conséquent, si une séro-réaction correspond dans ce cas à une tuberculose vraie, encore existante, ou à une cicatrice éteinte.

On peut toutefois affirmer certains points (23) :

1º Comme dans toutes les infections, le pouvoir agglutinant des humeurs persiste après la guérison, ou tout au moins après la guérison apparente et telle qu'on observe chez l'homme. Nous avons vu, par exemple, la séro-réaction persister intense pendant des années après la guérison aussi complète que possible au point de vue clinique des pleurésies tuberculeuses.

2º De même chez des chiens à qui nous avons inoculé, dans la plèvre des cultures de tuberculose, le principe agglutinant a persisté pendant des semaines après la guérison de la pleurésie, alors même qu'à l'autopsie nous n'avons pas trouvé la moindre trace de lésions (nº 50).

3º Mais, à la longue le pouvoir agglutinant disparaît, soit chez l'homme, soit chez l'animal tuberculisé et guéri. La séro-réaction est plus rare chez le vieillard que chez l'adulte à cause de l'extinction des lésions tuberculeuses, lors même qu'on trouve un foyer cicatriciel à l'autopsie. Nous avons souvent observé de petites cicatrices fibreuses des poumons sans agglutination récente.

II. — L'agglutination chez les sujets sains ou les malades non tuberculeux en apparence. — *a. Sujets sains.* — Notre statistique de 1900 donnait 27 pour 100 de séro-réactions positives chez les sujets sains

en apparence (de 20 à 30 ans). Depuis, nous avons fait avec MM. Boisson et Messerrer, des recherches sur 102 soldats robustes à leur incorporation.

Nous en avons tiré les conclusions suivantes insérées dans la thèse de notre élève Balme :

« Le séro-diagnostic positif, à vingt ans, n'indique pas une tuberculose grave, surtout s'il n'existe pas de signes cliniques; aussi n'est-il d'aucune importance pour la réforme des hommes. Au point de vue absolu de la tuberculisation, la réaction positive chez les gens sains indique plutôt des lésions fort légères ou en voie de guérison... Chez les adultes sains, une réaction positive ne semble avoir d'importance pratique que si elle est accompagnée de quelques autres symptômes de suspicion ».

Chez les enfants non tuberculeux, le sérum ne possède pas la moindre propriété agglutinante au-dessous de huit à dix ans ; au-dessus de cet âge, il se développe un très léger pouvoir agglutinant (réaction incomplète à 1 pour 1 et 1 pour 3) qui augmente avec les années jusqu'à l'état adulte.

Par conséquent, on peut dire que la valeur d'une réaction agglutinante à un taux donné diminue d'une façon absolue avec l'âge.

b) *Chez les malades non cliniquement tuberculeux.* — La fréquence de la séro-réaction positive est plus grande (35 à 40 pour 100). Notre statistique la plus récente porte sur 320 malades. Il est probable que cette fréquence est due à celle de la tuberculose chez les malades d'hôpital.

On s'est demandé cependant si certaines infections ne donnaient pas au sérum un pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch.

Dans la fièvre typhoïde (N° 24), il est curieux de voir que la séro-réaction tuberculeuse est très fréquemment positive (75 pour 100 sur notre statistique personnelle de plus de 80 cas). L'explication de ce fait qui paraît dès l'abord la plus plausible est que la substance du sérum qui agglutine le bacille d'Eberth agglutine aussi le bacille de Koch. Il n'en est rien cependant, car, dans ce cas, le taux de la séro-réaction tuberculeuse devrait être parallèle à celui de la séro-réaction typhique. Or, nous avons montré qu'il n'y a pas de parallélisme entre le pouvoir agglutinant de nos 80 sérums de typhiques sur le bacille d'Eberth et sur le bacille de Koch; qu'un sérum d'animal immunisé contre le bacille d'Eberth peut agglutiner ce dernier à 1 pour 1.000 ou pour 10.000 sans agglutiner le bacille de Koch (24). Il faut donc chercher une autre explication.

Dans les autres maladies infectieuses on ne constate pas le même fait. Sur 17 cas de *pneumonie*, nous n'avons que 5 réactions positives (soit 29,5 pour 100) et sur 19 cas de rhumatisme articulaire aigu, 8 réactions positives (soit 38 pour cent), sur 3 cas d'érysipèle, 1 réaction positive. Il ne semble donc pas que, à part la fièvre typhoïde, les infections aiguës donnent au sérum une propriété agglutinante spéciale vis-à-vis du bacille de Koch (33).

Chez les *chroniques hospitalisés* (nerveux, brightiques, etc.), la séro-réaction tuberculeuse est, au contraire, très fréquente, probablement à cause de la tuberculisation, facile et fréquente, de ces habitués de l'hôpital (30).

Parmi les *cardiopathes*, la séro-réaction positive n'est pas fréquente (une seule fois chez 13 malades), sauf dans le rétrécissement mitral où elle

existe très souvent (4 fois chez 6 malades), et témoigne probablement de l'origine tuberculeuse de cette affection (obs. in thèse de Cremadells).

Dans la *chlorose* vraie, la séro-réaction est exceptionnellement positive, alors qu'elle est presque la règle dans les anémies symptomatiques si souvent tuberculeuses des jeunes sujets (29).

Dans le *rhumatisme chronique déformant*, la réaction est positive dans 38 pour 100 de cas (35 observations dans la thèse de Pouly).

Dans le *rhumatisme tuberculeux de Poncet*, la séro-réaction est à peu près toujours positive et devient ainsi un élément précieux de diagnostic (n° 29).

Dans la *syphilis*, chez les *cancéreux*, la réaction est négative, à moins qu'il n'y ait une tuberculose associée, parfois latente, parfois évidente. Cependant, dans un cas de sarcome du rein, avec généralisation pulmonaire, l'agglutination était marquée (jusqu'à 1 pour 10) sans que ni l'autopsie, ni l'inoculation du cobaye aient pu nous faire déceler la tuberculose (30).

C. — APPLICATIONS AU SÉRO-DIAGNOSTIC

Les résultats précédents sont les bases du séro-diagnostic. On peut distinguer le *séro-diagnostic général, local,* et *rétrospectif*.

1° *Séro-diagnostic général*. — Il ne faut pas demander au séro-diagnostic plus qu'il ne peut donner, ni d'autre part lui refuser sa valeur à cause de certaines causes d'erreurs ; la vérité est entre ces deux extrêmes. Il faut se garder de faire de l'agglutination une méthode de diagnostic brutale, absolue, tranchant les cas par oui ou par non sans discussion possible, et donnant une certitude mathématique. Il n'existe pas de signe absolu en biologie et encore moins en médecine. Le pouvoir agglutinant des humeurs est un *symptôme clinique* qui doit être étudié et interprété dans toutes ses variations *par le clinicien*. Le laboratoire fournit une donnée positive, c'est au médecin à savoir l'appliquer.

Une séro-réaction positive est, pour nous, le signe d'une tuberculisation, ou, mieux, d'une tuberculination dont il faut ensuite discuter la valeur dans chaque cas en particulier et suivant certaines règles.

Causes d'erreur : Celles qui tiennent à un défaut de technique sont fréquentes ; la méthode est délicate et demande des soins, nous ne pouvons y revenir ici, mais l'emploi de cultures âgées toutes prêtes à être diluées et facilement transportables et conservables sous un petit volume ont bien simplifié les premières difficultés.

Celles qui tiennent à un défaut d'application ou d'interprétation sont faciles à éviter.

Il ne faut pas employer la séro-réaction pour le diagnostic différentiel des formes aiguës fébriles avec la fièvre typhoïde. (Voir plus haut 18, 24).

Il ne faut pas, naturellement, demander à l'agglutination un diagnostic de localisation ; la séro-réaction indique la tuberculisation du sujet, mais c'est au clinicien à appliquer cette donnée et à ne pas faire de toute lésion chez un tuberculeux une lésion de nature tuberculeuse.

Enfin, et surtout, il ne faut pas employer le séro-diagnostic seul, à tort et à travers, sans le combiner aux autres moyens de diagnostic. Comme tous les autres signes cliniques, il ne prend toute sa valeur que dans les cas de légitime suspicion ou il y a lieu, pour d'autres raisons, de se méfier de la tuberculose. Nous avons dit dès 1898 qu'il ne prend de la valeur que dans *les cas suspects*, et, nous le répétons ici. Sinon, étant donné la fréquence de la tuberculose latente et peu active ou du moins peu dangereuse, surtout à l'âge moyen de la vie, on serait tenté de considérer comme tuberculeux à soigner un grand nombre de sujets valides. Une séro-réaction positive chez un sujet d'apparence saine ne doit pas le faire considérer en pratique comme un malade, le faire réformer s'il est militaire..., etc... Il en est autrement si la séro-réaction vient à l'appui d'autres symptômes de suspicion. En d'autres termes, *ce n'est pas à la séro-réaction de poser le problème du diagnostic tuberculose*, c'est à la clinique de parler la première et de ne demander aide au signe *agglutination* que dans les cas où elle en a légitimement besoin.

Enfin, il va sans dire que la valeur d'une *séro-réaction négative* n'est que celle *d'une présomption* contre le diagnostic tuberculose, présomption d'autant moins forte qu'il s'agira d'un cas plus aigu et plus grave.

Mais, toutes ces réserves faites, il reste un rôle fort important à la séro-réaction dans le diagnostic.

Si ce rôle est plus restreint dans certaines formes aiguës (où la réaction est souvent absente et où la fièvre typhoïde est un élément de confusion que nous avons signalé) et à l'âge moyen de la vie (où la fréquence des tuberculoses latentes peu actives et peu importantes est très grande), ce rôle devient capital dans les circonstances suivantes :

a) *Chez l'enfant* où les tuberculoses révélées par la séro-réaction et les autres moyens de diagnostic sont presque toujours en activité ;

b) *Chez le vieillard* où les vieux foyers guéris ne donnent plus en général d'agglutination, et où celle-ci indique mieux les foyers actifs.

c) Dans les *tuberculoses chroniques*, à évolution lente et souvent bénigne, où le problème diagnostique se pose pendant longtemps et où la solution importe beaucoup pour la conduite thérapeutique.

d) Dans *certaines tuberculoses localisées* (peau, ganglions, articulations, intestin, plèvre, etc.) où le problème ne se pose qu'entre quelques diagnostics bien limités.

e) Dans un grand nombre de *tuberculoses latentes* ou masquées, chloro-anémies symptomatiques, rhumatisme tuberculeux, etc. (avec toutes les réserves indiquées plus haut).

En un mot, nous maintenons la formule : « Un séro-diagnostic positif, *dans un cas suspect* est *un signe de grande valeur* en faveur de la tuberculose », que nous avons établie dès 1898 avec M. Arloing.

2° *Sero-diagnostic local.* — C'est celui des épanchements des séreuses faits avec le liquide même de l'exsudat (voir page 49, n° 46).

3° *Séro-diagnostic retrospectif ou pathogénique.* — Comme nous l'avons vu, le pouvoir agglutinant du sang peut persister un certain temps après la guérison ou tout au moins après la guérison apparente des lésions tuberculeuses; il peut donc servir à un diagnostic rétrospectif. Avec toute

la prudence clinique que nécessite chaque cas, on pourra appliquer la séro-réaction au diagnostic d'origine des lésions cicatrisées pleurales, ganglionnaires, articulaires, etc.

Enfin, au point de vue moins pratique que général, la constance de la séro-réaction positive dans une maladie organique pourra être un argument en faveur de la *pathogénie des lésions constituées* : certaines formes de rétrécissement mitral, de cirrhose hépatique ou rénale, de rhumatisme chronique, etc.

CHAPITRE IV

Propriétés humorales diverses

Nos recherches sur les propriétés humorales ont porté non seulement sur l'agglutination, mais sur les *pouvoir vaccinant, favorisant, atténuant* ou *bactéricide*, sur l'*anaphylaxie* et la *toxicité* des différentes humeurs.

Pour la toxicité, la propriété anaphylactique et le pouvoir bactéricide des exsudats des séreuses, voir le chapitre V.

A. — POUVOIR FAVORISANT OU VACCINANT DES SÉRUMS

Le *pouvoir favorisant* des humeurs d'un infecté, vis-à-vis du microbe infectant, a été établi par nous, pour la première fois, lors de nos expériences sur le sérum des typhiques. M. Rodet a retrouvé cette propriété favorisante dans certains sérums de chevaux préparés contre l'infection éberthienne.

31. — Propriétés acquises par le sérum des typhiques ; leurs rapports avec le pouvoir agglutinant.

Société de Biologie. — 24 juillet 1897.
Société des Sciences Médicales de Lyon. — Juillet 1897.

32. — Des rapports du pouvoir agglutinant du sérum des typhiques avec les autres propriétés acquises par ce sérum au cours de la maladie.

Archives de Pharmacodynamie, vol. IV, fascicules I et II, 1897.

Nous avons institué des expériences sur *soixante-dix-huit cobayes*, avec le sérum de *treize malades, dont neuf typhiques*

Dans chaque expérience nous inoculions trois lot de cobayes avec la même dose de culture de bacilles d'Eberth ; le 1er lot recevait en même temps une dose de sérum provenant d'un typhique à la fin de sa maladie ; le 2e lot une dose de sérum de typhique au début de sa maladie ; le 3e lot ne recevait que la culture pure. Enfin d'autres cobayes étaient inoculés avec la même dose de bacilles agglutinés par les mêmes sérums.

1° Nous avons ainsi confirmé l'existence du *pouvoir vaccinant du sérum* de certains typhiques, établi par MM. Chantemesse et Widal.

Nous n'avons pas trouvé de rapport direct entre le pouvoir agglutinant d'un sérum et ses propriétés favorisante ou vaccinante qui en sont indépendantes.

2° Nous avons démontré l'*action atténuante*, vis-à-vis du bacille d'Eberth, du sérum des typhiques mélangé, à dose agglutinante, aux cultures de celui-ci : les cobayes inoculés avec des cultures ainsi agglutinées, survivent très longtemps à ceux qui reçoivent simultanément, mais séparément, les mêmes doses de cultures non agglutinées et de sérum.

Cette *action atténuante des sérums de typhiques* sur les cultures du bacille d'Eberth *paraît dépendre de leur pouvoir agglutinant* et l'atténuation des bacilles semble due aux modifications que leur imprime l'agglutination. Les expérience antérieures de Nicolas sur le bacille diphtérique conduisaient aux mêmes conclusions.

3° Nous avons découvert l'existence d'un *pouvoir favorisant* vis-à-vis de l'infection éberthienne, du sérum des typhiques au début de leur maladie : les cobayes qui ont reçu un tel sérum sont beaucoup plus sensibles que les témoins à l'action du bacille d'Eberth.

Ce dernier point est de toute importance pour faire comprendre le déterminisme de la progression de la maladie pendant le stade d'augment.

Au début de la maladie, les humeurs, loin d'être vaccinantes, sont *favorisantes pour l'infection*; ce n'est qu'à partir d'un certain moment de la période d'état que cette propriété est remplacée par la propriété vaccinante. (Voir la figure III).

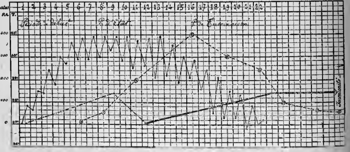


Fig. III

Courbes schématiques des propriétés acquises par le sérum des typhiques, comparées à la courbe thermique.

En ⊗ --- ⊗ -- ⊗ : courbe du *pouvoir aglutinant*. En .—.—.— : courbe du *pouvoir favorisant* du début de la maladie, remplacée bientôt par la courbe du *pouvoir vaccinant* (en gros trait plein ▬▬),

B. — L'AGGLUTINATION DANS LA FIÈVRE TYPHOIDE (SÉRO-DIAGNOSTIC)

Nous ne reparlons pas ici de toutes nos expériences et observations concernant le *séro-pronostic* (Voir chapitre I).

---

33. — Action du sérum des typhiques sur les cultures du bacille d'Eberth, du bacille coli et d'autres microbes.

Société de Biologie. — 25 juillet 1896.

Cette étude, parue un mois après la découverte de M. Widal, a été *une des premières confirmations de la valeur du séro-diagnostic.* Elle portait sur vingt observations. Nous y indiquons déjà les *variations d'intensité des séro-réactions* selon les malades, basant sur ces variations la possibilité du *séro-pronostic.*

---

34. — Technique du séro-diagnostic.

Province Médicale. — 12 décembre 1896.

Etude critique des différents procédés jusque-là indiqués dans diverses publications. Nous y proposons l'emploi d'un *milieu* spécial.

---

35. — Le bacille coli est-il agglutiné par le sérum des typhiques ? (En collaboration avec M. Ch. Lesieur).

Presse Médicale. — 22 décembre 1900.

Nous avons repris, en 1899 et 1900, nos premières recherches de 1896 pour contrôler les travaux de Stern, Beco, Biberstein, opposés à ceux de M. Widal et aux nôtres. Nos observations, de 1896 à 1900, *portent sur 28 typhiques*; chez 12 d'entre eux, l'agglutination comparée et quantitative a été cherchée jusqu'à 18 fois dans le cours de la maladie. Trois échantillons de bacille coli ont été employés. Nos conclusions sont la confirmation de celles de M. Widal et nous-même dès 1896 : *Le sérum des typiques n'agglutine pas le bacille coli.*

36\. — **Cent cas de séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.**

Presse Médicale. — 30 janvier 1897.

37\. — **Deux cent quarante cas de séro-diagnostic.**

Société de Biologie. — 29 mai 1897.

38\. — **Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde dans les Hôpitaux à Lyon en 1898-1899.**

In *Thèse de Berne.* — Lyon 1899.

39\. — **Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde et l'embarras gastrique à Lyon en 1899 et 1900.**

In *Thèse de Rochette.* — Lyon, 1900.

L'ensemble de ces travaux constitue *la statistique personelle la plus étendue publiée jusqu'ici* sur le séro-diagnostic (525 typhiques et 143 non typhiques). Les 331 premiers cas ont été rapportés dans notre thèse inaugurale en 1897. Les autres sont publiés dans les thèses de nos élèves.

Si nous avons pu réunir un si grand nombre d'observations personnelles c'est que, ayant commencé l'étude de la question pour notre thèse, nous avons été chargé ensuite du *Service de bactériologie générale des Hôpitaux de Lyon* et des séro-diagnostics demandés par les différents chefs de service des hôpitaux. Pour ces derniers cas surtout (depuis 1898), l'application de la méthode était encore plus intéressante, puisque le séro-diagnostic et le diagnostic clinique étaient faits par des observateurs différents.

Tous ces cas ont été étudiés par nous-même, au point de vue de la séro-réaction, avec la même technique et le même bacille d'Eberth, depuis 1896.

Un grand nombre de ces malades ont, d'ailleurs, été observés *au point de vue clinique* par nous-même, principalement dans le service de M. Bondet, plusieurs d'entre eux ont été étudiés pendant des mois et jusque pendant leur convalescence.

Nous avons ainsi *confirmé* de tous points *la grande valeur clinique du séro-diagnostic* de Widal et notamment :

1° *Dans les formes méningitiques.*

2° *Dans les formes abortives.*

3° *Dans les formes à températures anormales.* Nous en analysons spécialement quatre cas bien démonstratifs ; dans l'un d'eux l'affection évolua *sans fièvre* et, seule, la séro-réaction put faire un diagnostic confirmé par l'autopsie.

4° *Dans les formes frustes*, spécialement les *formes ambulatoires.*

5° *Comme élément de diagnostic rétrospectif.* Nous en signalons des observations des plus intéressantes.

40. — **De la nature de l'embarras gastrique.**

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 23 juin 1903, p. 325.

Etude basée sur 29 observations, presque toutes personnelles.

1° L'embarras gastrique primitif, saisonnier est presque toujours dû à l'infection atténuée par le bacille d'Eberth et n'est, en somme, qu'une *fièvre typhoïde larvée fruste.*

2° Aux présomptions cliniques et surtout épidémiologiques vient s'ajouter le séro-diagnostic. Nous avons trouvé ce dernier positif, dans près d'un tiers des cas (8 cas sur 25 observations personnelles), c'est-à-dire bien plus souvent que les auteurs cités plus haut, pour lesquels le séro-diagnostic positif est l'exception.

3° Le pouvoir agglutinant est, d'ailleurs, peu élevé (1 p. 100 au maximum). La plupart des réactions positives ont été trouvées par nous pendant la convalescence, la plupart des réactions négatives pendant la période fébrile. Dans un même embarras gastrique, on peut voir le *séro-diagnostic rester négatif pendant toute la fièvre et ne devenir positif avec ascension de la courbe agglutinante que pendant l'apyrexie.*

Même les cas où le séro-diagnostic est constamment négatif peuvent être dûs au bacille d'Eberth (faits observés dans les épidémies de famille).

4° Par conséquent, *en pratique* :

a) *On doit rechercher le séro-diagnostic de l'embarras gastrique, non seulement pendant la période fébrile, mais encore plusieurs fois pendant la convalescence,* pour pouvoir fixer la nature de la maladie, et avant d'affirmer que la réaction est négative.

Tous les cas à séro-diagnostic négatif n'ont aucune valeur si la réaction n'a été cherchée qu'une fois et surtout pendant la fièvre.

b) On doit se conduire au point de vue du traitement et de la prophylaxie des accidents, comme dans les cas de typhoïdette, à cause des rechutes et des complications graves possibles, du moment qu'il s'agit d'infection par le bacille d'Eberth.

CHAPITRE V

Étude générale sur les maladies des séreuses

Nous résumons ici nos recherches sur : 1° la *toxicité* et la *propriété anaphylactique des exsudats et transsudats;* 2° la propriété *agglutinante des exsudats* (*séro-diagnostic local*) ; 3° le *pouvoir bactéricide* des épanchements tuberculeux ; 4° la *formule urinaire* et l'*albuminurie* des pleurésies ; 5° le *rôle des associations microbiennes* dans les *pleurésies putrides*; 6° les *pleurésies expérimentales.*

A. — TOXICITÉ ET PROPRIÉTÉ ANAPHYLACTIQUE

41. — **Toxicité des exsudats pathologiques des séreuses.**

Archives de Pharmacodynamie. — Vol. VII, fascic. II et IV, p. 283-295, 1900.

Pendant plusieurs années nous avons poursuivis des recherches sur la toxicité expérimentale des exsudats pathologiques des séreuses.

Nous avons réuni ainsi l'observation de *21 cas d'épanchements pathologiques* les plus divers (épanchements tuberculeux, cancéreux, des brightiques, des cirrhotiques etc.).

Technique. — Nous avons cherché chez le *lapin* la *toxicité expérimentale immédiate* par injection intra-veineuse poursuivie jusqu'à la mort ; et chez le *cobaye* la *toxicité vraie* par injections massives intrapéritonéales, ou encore la *toxicité par doses fractionnées et successives.*

Analyses chimiques. — L'analyse chimique des liquides était faite parallèlement pour pouvoir comparer la toxicité à la composition de l'épanchement.

Le tableau suivant résume tous ces résultats.

TABLEAU COMPARATIF DE LA TOXICITÉ POUR LE LAPIN, LA NATURE ET LA COMPOSITION DE VINGT-UN EXSUDATS PATHOLOGIQUES DES SÉREUSES

OBSERVATIONS	DIAGNOSTIC	TOXICITÉ pour 1 k. de lapin	ANALYSE CHIMIQUE				
			Densité	Albumines	Fibrine	Phosphates	NaCl
I	Pleurésie tuberculeuse	21	1020	29	0.09	0.18	6.8
II	id.	22	1020	»	»	»	»
III	id.	36	1017	36	0.14	0.17	6.3
IV	id.	33	1022	44	0.42	0.13	7.5
V	id.	26	1014	36	0.72	0.11	6 8
VI	id.	20	1019	50	0.24	0.18	5.6
VII	Pleurésie fibrineuse	144	1016	40.8	0.16	0.13	4.9
VIII	Pleurésie chez un brightique	30	»	»	»	»	»
IX	id. 1°	42	1013	29 3	0.08	0.15	6.2
	id. 2°	42	1017	29.1	0.06	0.19	8.17
X	id.	20	1011	11.5	traces	0.16	5
XI	Pleurésie chez un lymphadénique	45	»	»	»	»	»
XII	id. sarcome	121	»	»	»	»	»
XIII	Ascite de péritonite tuberculeuse	39	1018	25.8	0.07	0.12	6.5
XIV	id.	81	1017	1.8	»	»	»
XV	id. ?	24	1021	37.4	traces	»	»
XVI	id. ?	38	»	»	»	»	»
XVII	Ascite cirrhose	96	1010	12.6	traces	0.18	4.6
XVIII	id.	71	»	»	»	»	»
XIX	id.	125	»	»	»	»	»
XX	id.	134	»	»	»	»	»
XXI	Ascite sarcome ovaire	135	1006	2.5	?	»	0.35

Conclusions

1° La *toxicité expérimentale immédiate* des exsudats pathologiques des séreuses de l'homme injectés dans le système veineux du *lapin* est presque toujours bien inférieure à celle du sérum humain normal; dans certains cas elle est cinq à six fois plus faible.

2° Elle varie beaucoup avec la nature de l'épanchement.

a) Les chiffres de toxicité des *exsudats tuberculeux* ont varié dans nos expériences de 20 à 36 c.c. pour la plèvre, et de 24 à 81 pour le péritoine.

b) La toxicité des *exsudats non tuberculeux* paraît souvent moins élevée, quoiqu'il n'y ait pas de règle absolue.

Les exsudats les moins toxiques ont été les *exsudats péritonéaux non inflammatoires*. Dans un cas de *sarcome de l'ovaire* : toxicité = 135. Dans les *cirrhoses du foie* le liquide d'ascite est peu toxique : 134, 127, 96, 71 c.c., que ce liquide soit limpide et citrin ou trouble et chargé de pigments biliaires (134 c.c., Observation XX). Chez *les brightiques*, les exsudats pleuraux ont une toxicité très variable : 42, 30, 20. Dans certains cas, l'*exsudat pleural inflammatoire* (observation VII) d'origine probablement non tuberculeuse, présente une toxicité très faible (144 c.c.)

3° Les *exsudats pleuraux tuberculeux* sont peu toxiques pour le *cobaye* par injection massive intrapéritonéale. Des *petites doses répétées des mêmes liquides injectés dans le péritoine ou surtout sous la peau, présentent, au contraire, dans certains cas, une grande toxicité manifestée par l'amaigrissement et souvent la mort du cobaye.*

4° Au point de vue du *pronostic*, il faut être très réservé sur les applications à tirer de telles expériences. Il semble que, dans certains cas, le pronostic soit en raison directe de la toxicité.

5° Quant à l'*origine et la nature des produits toxiques* de ces exsudats, il faut les chercher probablement dans les toxalbumines formées dans les séreuses à l'état pathologique. En tout cas, ce ne sont ni les variations d'albumine ou de fibrine totale, ni celles des principaux sels dissous qui ont pu nous fournir l'explication des variations de la toxicité.

Les *analyses chimiques* jointes à ce travail permettent de comparer le chiffre de la toxicité à la quantité des différents produits connus, contenus dans ces exsudats.

Un simple coup d'œil sur le tableau I suffira pour convaincre qu'il n'y a pas de rapport constant entre les variations de la toxicité et celles de ces différentes substances.

---

42. — De l'anaphylaxie avec les liquides de pleurésies tuberculeuses. (Essai d'explication de l'anaphylaxie).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 26 mai 1907.
Province Médicale, 22 juin 1907.

Dans ce travail, nous mettons en évidence les propriétés anaphylactiques des exsudats séro-fibrineux tuberculeux, et montrons que nos premières expériences remontent à 1896 et ont été publiées en 1900 (41), alors que M. Richet n'a publié ses expériences sur l'anaphylaxie avec le poison des actinies de mer qu'en 1902.

Nous écrivions, en effet, en 1900 (travail précédent n° 41) : que le cobaye peut supporter près du 15e de son poids (de certains liquides de pleurésies séro-fibrineuses) sans en mourir, alors qu'il subit un amaigrissement considérable et meurt très souvent dans les premiers jours par injection de doses infiniment plus faibles mais répétées.

Nous avons poursuivi ces recherches.

1° *Expériences*. — Nous avons inoculé des liquides de pleurésie tuberculeuse, fibrineuse, ou purulente, ou d'ascite non tuberculeuse, comparativement à doses massives et à doses fractionnées et répétées. Voici la plus démonstrative de ces expériences.

Expérience II (avril 1896). — Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse. Le liquide est recueilli en flacon aseptique ; on s'assure de sa stérilité par ensemencement en bouillon.

1° Inoculation à un cobaye de 460 gr. de 25 c. c. de ce liquide. Tuberculisation discrète de l'animal en 5 semaines. Ce fait prouve : d'abord la nature de la pleurésie ; ensuite la tolérance du cobaye pour 25 c. c. en injection intrapéritonéale.

2° Après avoir laissé reposer le même liquide, on l'injecte à 7 cobayes, du poids moyen de 500 à 600 gr., sous la peau de la cuisse, par doses de 1 c. c. ou 1/2 c. c.

En 7 jours le plus gros de ces cobayes meurt, n'ayant reçu que 1 c.c. en tout, en deux injections de 1/2 c.c. En 9 jours, les 6 autres cobayes ont reçu 1 1/2 c.c. et ont perdu en poids respectivement : 170 gr., 70 gr., 110 gr., 160 gr., 50 gr. et 110 gr. Le 10e jour, mort de deux nouveaux cobayes (ils n'ont reçu que 1 1/2 c.c. en tout). Le 11e jour, mort d'un nouveau cobaye (même dose totale). Dans la suite les injections ont été continuées : un seul des cobayes a résisté au bout d'un mois, ayant reçu en tout 9 1/2 c.c. de liquide pleural.

L'autopsie des cobayes morts a toujours révélé les mêmes lésions : *congestion péritonéale* intense ; rate et foie normaux, sauf une *congestion intense* ; poumons *congestionnés*. Ganglions lombaires légèrement tuméfiés.

L'estomac nous montrait une *muqueuse congestionnée* et avec infiltration en certains points de *petites hémorrhagies sous-muqueuses*, apparentes sous forme de petites taches noires irrégulières.

En aucun point de l'organisme nous n'avons trouvé trace de lésions infectieuses (œdème, abcès, etc.), ni tuberculeuses.

Le sang du cœur de ces cobayes, ensemencé, ne donne pas de culture. Les petits ganglions tuméfiés inoculés sous la peau d'autres cobayes ne leur donnent pas de tuberculose. Il ne s'agit donc pas d'une infection accidentelle opératoire ou due à l'impureté du liquide injecté ; ce dernier était aseptique, recueilli aseptiquement. Il ne s'agit pas non plus d'une tuberculisation rapide due aux injections répétées de l'exsudat, puisque 4 cobayes sont morts en moins de 10 jours, c'est-à-dire quatre fois plus vite que le cobaye tuberculisé avec 25 c.c. du même liquide, et sans présenter de lésion quelconque. On ne peut donc attribuer la mort des 6 cobayes de l'expérience, et surtout celle des 4 premiers, qu'à la toxicité de l'exsudat injecté à doses très minimes mais répétées fréquemment.

Nous n'avons pas obtenu les mêmes résultats avec des liquides non tuberculeux ou de la sérosité de pleurésie purulente tuberculeuse ; il est curieux de voir cette dernière sérosité n'avoir pas les propriétés toxiques des exsudats séro-fibrineux de même nature.

2° *Applications à la thérapeutique des pleurésies.* — Il ne faut pas conclure de ces expériences que le liquide pleural est nuisible pour le pleurétique par résorption spontanée, car chez le malade lui-même la résorption se fait par la séreuse malade, et le liquide résorbée (plasma) est différent du sérum inoculé sous la peau des cobayes. La présence et la résorption du liquide des pleurésies séro-fibrineuses n'est pas d'un mauvais pronostic, au contraire ; sa toxicité expérimentale ne prouve pas ses effets nocifs chez l'homme.

3° *Essai d'explication de l'anaphylaxie.* — Nous opposons l'anaphylaxie à l'immunité antitoxique et proposons deux hypothèses pathogéniques ; l'une basée sur les propriétés vaso-dilatatrices de la plupart des liquides anaphylactisants (dynamogénie des centres vaso-moteurs) ; l'autre sur la *théorie des chaînes latérales d'Ehrlich.*

Dans notre dernière hypothèse, les récepteurs des cellules se multiplieraient sous l'influence de la première inoculation, mais resteraient fixés au corps des cellules sensibles et attireraient ainsi les doses ultérieures de poison (au lieu de devenir libre dans les humeurs et de protéger les cellules comme dans l'immunité antitoxique).

B. — POUVOIR BACTÉRICIDE DES EXSUDATS TUBERCULEUX

43. — **Action des épanchements des séreuses, tuberculeux ou non, sur les cultures de bacilles de Koch en milieux liquides.**

Société de Biologie. — 28 mai 1898.

Nous avons mis en évidence l'action bactéricide sur le bacille de Koch des exsudats tuberculeux ; cette propriété joue certainement un grand rôle dans la *défense pleurale*.

Ces résultats ont été obtenus, soit avec les cultures ordinaires sur pomme de terre, soit, plus nettement, avec les *cultures homogènes*, en ajoutant à celles-ci une proportion variable de la sérosité.

Les *sérosités non tuberculeuses* employées au nombre de cinq (2 cas d'hydrothorax, 3 cas d'ascite dans la cirrhose) n'ont pas entravé la culture du B. de Koch; parfois même elles ont semblé la favoriser, les tubes additionnés de sérosités poussant plus abondamment que les tubes de bouillon témoins. Ces sérums humains ne sont donc pas bactéricides, au contraire. Les cultures ainsi obtenues sont d'un trouble homogène à condition de les agiter de temps en temps ; les bacilles y sont isolés et en petits amas.

Les *sérosités tuberculeuses*, employées au nombre de sept (5 pleurésies, 2 péritonites), ont montré une action différente, caractérisée par les deux propriétés suivantes. Plusieurs de ces sérosités ont retardé et diminué la végétation du bacille et déterminé l'agglutination des cultures naissantes. Cette action bactéricide et agglutinante s'est exercée avec des doses de sérosités variant selon les cas de 1 pour 2 à 1 pour 10 et au-delà.

Les résultats sont encore plus nets en cultivant le bacille dans les sérosités pures.

Conclusions :

1° Les sérosités humaines pathologiques non tuberculeuses constituent un milieu de culture favorable au B. de Koch déjà acclimaté aux milieux liquides.

2° Les sérosités tuberculeuses de la plèvre ou du péritoine ont un pouvoir bactéricide très net, variable selon les cas, sur le B. de Koch, ensemencé en ces liquides purs ou faiblement dilués.

C. — POUVOIR AGGLUTINANT DES ÉPANCHEMENTS TUBERCULEUX (SÉRO-DIAGNOSTIC LOCAL).

Nos études sur l'agglutination du bacille de Koch par les épanchements tuberculeux présentent : 1° Un intérêt théorique de pathologie générale (réaction spécifique de la séreuse à rapprocher du pouvoir bactéricide,

voir nº 43); 2º un intérêt diagnostique (*séro-diagnostic local*); 3º un intérêt pronostique (*séro-pronostic* des pleurésie, voir nº 43).

Nous avons poursuivi ces recherches pendant 9 ans à l'Hôtel Dieu, dans le service de M. Bondet. Les observations ont été consignées par nous dans les thèses de nos élèves: *Feitu* (1900), *Grillot* (1905), *Pallasse* (1904)

---

44. — **Séro-diagnostic des épanchements tuberculeux.**

Presse Médicale. — 11 juin 1898.

45. — **Séro-diagnostic des épanchements tuberculeux.**

Congrès pour l'étude de la tuberculose. — Paris, 1898.

46. — **L'agglutination du bacille de Koch par les épanchements tuberculeux. (Séro-diagnostic).**

Archiv. de Médecine expérimentale. — Novembre 1900. p. 697-732.
Société de Biologie. — 24 novembre 1900.
Thèse de Feitu. — Lyon, 1900.

Dans toutes nos observations de pleurésies, péritonites, etc..., l'*étude clinique du malade*, les résultats de l'*inoculation des liquides au cobaye* assuraient le diagnostic de certitude ou de probabilité de la nature de l'épanchement; d'autre part, la *recherche du pouvoir agglutinant de la sérosité* des épanchements était faite aussi souvent que possible.

De la comparaison de tous ces procédés d'investigation nous avons déduit les conclusions suivantes.

La séro-réaction se fait ordinairement avec le sérum sanguin ; elle ne donne dans ce cas qu'un *séro-diagnostic général* témoignant seulement de l'imprégnation générale spécifique des humeurs dans une infection donnée, mais quel que soit le siège des lésions.

Mais nous avons étudié dès 1898, le *séro-diagnostic local* (44).

« Le second procédé, procédé direct de diagnostic, plus élégant et plus sûr, devait, au contraire, mettre en évidence le processus tuberculeux local de la lésion séreuse, comme la recherche du bacille, avec cet avantage en plus, que la séro-réaction fait preuve non seulement de la présence de l'agent infectant, mais des modifications humorales survenues *in loco* sous l'influence de celui-ci ».

Cette démonstration, nous l'avons poursuivie dans de nombreuses publications et par l'étude de plus de 200 cas d'épanchement des séreuses dont 115 cas de pleurésies tuberculeuses. Nos résultats ont été confirmés partout : Mongour et Buard, Widal et Ravaut, Dieulafoy, Hawthorn, Sabareanu et Salomon, en France ; Bendix, Romberg, en Allemagne; Kazarinow, en Russie ; Marini, Marchetti et Stefanelli, en Italie..., etc., ont tous apporté des faits conformes aux nôtres.

1º *Conclusions générales.*—a) *Les épanchement séreux non tuberculeux n'agglutinent pas le bacille de Koch*) dans les conditions et les limites indiquées.

b) *La plupart des épanchements séreux tuberculeux agglutinent le bacille de Koch* de 1 p. 5 à 1 p. 20.

c) Certains liquides séreux tuberculeux peuvent ne pas donner une réaction positive, même à 1 p. 5. *En général* ces derniers faits concernent les *cas graves ou mortels*, ou à lésions *spécialement virulentes* (*granulies des séreuses, méningites, pleurésies purulentes, etc.*), ou évoluant chez des tuberculeux à la dernière période.

d) Dans les cas favorables, le pouvoir agglutinant du sang ou de la sérosité peut s'élever progressivement.

e) Pour toutes ces raisons, *il semble qu'en général la réaction agglutinante locale soit, comme la réaction agglutinante générale, en raison inverse de la gravité de l'infection.*

f) La formation ou l'accumulation de la substance agglutinante dans les sérosités paraît être une fonction de l'activité réactionnelle de la séreuse.

2° *Applications au diagnostic des divers épanchements.* — a) *Epanchements méningés.* — Ils ne sont jamais agglutinants (pas de sérodiagnostic avec le liquide méningé).

b) *Pleurésies.* — Le liquide des pleurésies tuberculeuses agglutine au moins à 1 pour 5, 76 fois sur 100 (statistique de 115 cas) chez l'adulte. Les cas négatifs concernent presque uniquement les formes graves. Le liquide de pleurésies non tuberculeuses (pleurésies aiguës infectieuses ou pleurésies passives des cardiaques ou hydrothorax) n'est pas agglutinant même à 1 pour 5 (sauf 2 ou 3 exceptions contestables dans toutes nos statistiques et celles des auteurs).

Le pouvoir agglutinant des liquides des pleurésies tuberculeuses est ordinairement moins élevé que celui du sérum sanguin, mais il peut l'être parfois davantage ou même exister seul en l'absence de la propriété agglutinante du sang. Il semble donc bien que la séreuse pleurale peut produire *in loco* de la substance agglutinante.

En pratique :

1° Une séro-réaction positive à partir de 1 pour 5 avec un liquide pleural est un signe de très grande valeur en faveur de la nature tuberculeuse de la pleurésie. La *comparaison minutieuse de la séro-réaction avec la cytologie* et l'*inoculation au cobaye* montrent la *concordance absolue de ces trois méthodes* pour le diagnostic. Le séro-diagnostic a pour lui une plus grande facilité (quelques gouttes de liquide suffisent, même retirées depuis plusieurs jours) et une très grande rapidité.

2° Une séro-réaction négative ne constitue qu'une présomption contre le diagnostic de tuberculose. Dans ce cas il faudra répéter la recherche.

3° La recherche du pouvoir agglutinant du sang et de son intensité fournira des données intéressantes à comparer à celles de la réaction pleurale. Le séro diagnostic général viendra souvent compléter le séro-diagnostic local et réciproquement.

c) *Ascites, Hydarthroses, Hydrocèles.* — Pour ces liquides notre expérience est moins étendue que pour les pleurésies. Ils sont également agglutinants en cas de tuberculose, mais la valeur de la séro-réaction pour le diagnostic des hydarthroses et des hydrocèles nous paraît moins

certaine. Quant aux ascites, on peut leur appliquer nos conclusions sur le sero-diagnostic des pleurésies.

3° *Sero-pronostic.* — De même que pour le séro-diagnostic, la pleurésie tuberculeuse est un sujet d'étude de choix pour le séro-diagnostic. Surtout dans les formes séreuses, il s'agit d'épisodes bien individualisées de l'évolution de la tuberculose ou même parfois de la seule manifestation de la tuberculose chez un sujet; on peut en suivre toute l'évolution depuis les débuts jusqu'à la guérison ou la mort. De plus, l'agglutination avec la sérosité pleurale renseigne sur les processus de défense locaux en un point où la lutte et les réactions organiques se passent dans un champ plus restreint et plus facilement observable (Voir page 0, n° 0).

D. — TRAVAUX DIVERS SUR L'ÉVOLUTION DES MALADIES DES SÉREUSES

47. — **Formule urinaire dans la pleurésie tuberculeuse (polyurie, hyperchlorurie et albuminurie de la convalescence).** (En collaboration avec M. Jacques Nicolas).

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôpit. de Lyon, 21 juin 1904, p. 266.

En étudiant avec soin la courbe urinaire comparée à l'évolution de la maladie et de l'épanchement dans la *pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse*, nous avons observé, presque constamment, à la convalescence, au moment où se résorbe l'épanchement, le syndrome urinaire suivant : *polyurie, hyperchlorurie, albuminurie tardive et légère.*

La polyurie hyperchlorurique critique de la pleurésie est déjà bien connue ; les interprétations en sont différentes. Quant à l'albuminurie de la convalescence des pleurétiques, les classiques anciens ou actuels n'en font pas mention spéciale, à notre connaissance.

Ces questions sont pourtant de toute importance pour la *physiologie pathologique et le mécanisme de la guérison du pleurétique*, pour le *pronostic* et même pour le *traitement.*

Nous attribuons un rôle capital à *la résorption du liquide pleurétique toxique* dans la pathogénie de ces phénomènes. Faut-il donc favoriser cette résorption ou au contraire ponctionner la plèvre ? Faut-il ménager spécialement le rein au moment de l'albuminurie ? Faut-il instituer la médication lactée on déchlorurée comme le conseille Chauffard ?

Autant de questions théoriques et pratiques que nous avons tâché d'élucider.

Nous avons poursuivi ces recherches chez *18 malades* ; dans ce travail nous publions avec notre statistique *trois observations très détaillées avec tracés.*

On peut distinguer dans l'évolution de la pleurésie *deux grandes périodes.*

1° *Période d'augmentation* avec : fièvre, perte de poids, dysurie, hypochlorurie, augmentation de l'épanchement.

2° *Période de résorption et de convalescence* avec : apyrexie, augmentation de poids, polyurie, hyperchlorurie, albuminurie, résorption de l'épanchement.

SCHÉMA

	Période d'augmentation	Période de résorption.
Fièvre	+	—
Poids	—	+
Polyurie	—	+
Chlorurie	—	+
Albuminurie	—	+
Epanchement	+	—

Albuminurie. — Nous l'avons constatée chez presque tous nos malades, soit en tout chez treize sujets sur dix-huit atteints. Elle a présenté les caractères suivants : *a*) elle est presque constante à une certaine période des pleurésies; *b*) elle est légère, n'atteignant jamais 0 gr. 50; *c*) elle ne s'accompagne d'aucun phénomène apparent de néphrite aiguë, ni d'urémie légère ou grave; *d*) au contraire elle coïncide en général avec une élimination urinaire augmentée, avec la période de polyurie hyperchlorurique; *e*) et surtout son apparition ne se fait pas généralement en pleine période fébrile et grave, mais seulement *à la convalescence au moment de la résorption de l'épanchement* : *f*) sa durée est variable.

Cette albuminurie n'est pas l'analogue de celle qu'on constate dans la période aiguë des maladies infectieuses ; nous ne l'avons presque jamais constatée, en effet, au moment de la fièvre et de la période aiguë, mais presque toujours à la convalescence, pendant la résorption de l'épanchement. Nous ne pensons pas non plus qu'il s'agisse le plus souvent d'un début de néphrite tuberculeuse. Cette albuminurie étant à peu près constante, on ne peut admettre que tous les pleurétiques évoluent vers la néphrite.

Nous pensons qu'il s'agit d'une albuminurie toxique ou mieux « *toxinique* », survenant sous l'influence de l'irritation du rein par la *résorption de l'épanchement pleurétique*, excitation que traduit d'autre part la polyurie et l'hyperclorurie.

Conclusions :

1° La *recherche de la courbe du volume des urines et de l'excrétion chlorurée* renseigne facilement sur l'état du malade et la crise salutaire de la convalescence; elle suffit au clinicien, comme l'a dit Achard, sans examen de la cryoscopie, de la perméabilité pleurale, etc.

2° Le *recherche de l'albumine* doit être faite avec soin, d'une *façon répétée*, si on ne veut la laisser échapper, et une telle *albuminerie*, très fréquente, doit être surveillée dans la suite, si elle persiste.

3° Le régime déchloruré s'impose à certaines périodes de la pleurésie, surtout sous forme de régime lacté qui repose le rein et favorise l'élimination rénale.

4° La *résorption du liquide pleurétique et son élimination* sont les conditions essentielles qui dominent l'excrétion urinaire des pleurétiques

48. — Pleurésie putride et péricardite chez l'homme, reproduction d'une pleuro-péricardite purulente chez le lapin.

Société des Sciences Médicales de Lyon. — 1897.

49. — Rôle dea associations microhiennea dans les pleurésies putrides.

Congrès de Médccine interne. — Montpellier, 1898.

Il s'agit d'un oas suraigu de pleurésie putride, avec *développement de gaz dans la plèvre*, survenue chez l'homme et suivie de mort malgré l'opération de l'empyème qui amena un phlegmon gazeux sous-cutané.

A l'autopsie : rien aux poumons ; *pleurésie putride, péricardite séreuse.*

L'ensemencement du liquide périoardique donna du streptocoque.

Celui du liquide fétide de la plèvre, recueilli par ponction pendant la vie, donna des *cultures mélangées de staphylocoques, steptocoques et d'un bacille spécial.* Ce bacille est strictement aérobie, pousse facilement sur tous les milieux oxygénés. Son inoculation sous-cutanée au lapin nous donna, dans un cas, le développement d'une *pleuro-péricardite purulente expérimentale,* Par contre, nous ne pûmes, dans aucun cas, amener la produotion du gaz, par inoculation soit du baoille seul, soit du bacille associé aux autres microbes cultivés. Seule, l'inoculation sous-cutanée du pus de la plévre nous donna, chez le lapin, *un abcès gazeux expérimental.*

Il semble donc que si ohacun des miorobes isolés dans oe cas et les cas analogues de pleurésie putride, possède un rôle pathogène spécial (par exemple le streptocoque agent de la péricardite séreuse et se trouvant aussi dans la plèvre), la production des gaz dans les cavités séreuses ou dans le tissu cellulaire dépend surtout de l'association simultanée de plusieurs microbes.

---

50. — Les pleurésies expérimentales tuberculoses.

Soc. des Sciences Médicales. — 28 janvier 1899.
Voir aussi : *Thèse de Lhomme.* — Lyon, 1900.

Reproduction chez le ohien des diverses modalités de pleurésies tuberouleuses : séreuses, purulentes, hémorrhagiques ; étude des propriétés humorales, de l'agglutination, de la phagooytose, eto.

CHAPITRE VI

Leucocytose dans les infections et l'immunité

Ces recherches, entreprises dans l'inspiration de M. Arloing, ont visé d'abord à éclaircir le rôle de la leucocytose totale dans l'*immunisation contre la toxine diphtérique*; elles ont duré trois ans sur ce sujet. Nous avons plus tard abordé l'étude de la leucocytose dans la *fièvre typhoïde* pour chercher des applications pratiques au diagnostic et au pronostic, et ses rapports avec la guerison et les propriétés humorales.

A — LEUCOCYTOSE DANS LA DIPHTÉRIE ET L'IMMUNITÉ

51. — **Etude sur la leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation expérimentales, par la toxine diphtérique** (En collabor. avec M. J. Nicolas).
Société de Biologie. — Juillet 1897.

Archives de Médecine expérimentale. — Juillet 1897 — (12 tracés dans le texte).

52. — **A propos de la leucocytose dans la diphtérie** (En collaboration avec M. J. Nicolas).

Archives de Méd. expérimentale. — 4 juillet 1898.

53. — **Sur la leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation diphtériques expérimentales** (En collaboration avec M. J. Nicolas).
Soc. de Biologie. — 2 juillet 1898.
Province Médicale. — 9 juillet 1898.

Ce travail, a eu pour but de rechercher *quelle part revient aux variations du nombre des leucocytes dans les processus d'immunisation.*
Les recherches qui en font l'objet *ont duré deux ans* et ont été poursuivies sur treize lapins et sur six chevaux immunisés pour la production du sérum antidiphtérique.

Il comprend trois parties :

1° Un historique et une critique des principaux travaux sur la question des variations leucocytaires dans les maladies.

2° L'étude des variations leucocytaires chez le lapin ;

a) A l'état normal ;

b) Dans *l'intoxication massive* par la toxine diphtérique, où ces variations sont inconstantes, sans rapport avec les variations thermiques ;

c) Dans *l'intoxication à doses fractionnées*, où il existe rarement de l'hypoleucocytose et presque toujours une *hyperleucocytose* coïncidant avec l'hyperthermie.

3° L'étude des variations leucocytaires, recherchées pendant plusieurs mois chez *six chevaux immunisés progressivement pour la production du sérum antidiphtérique*.

Dans *l'intoxication rapide par des doses massives de toxine diphtérique*, le lapin ne présente jamais d'hypoleucocytose ; c'est, le plus souvent, une hyperleucocytose légère et plus rarement une hyperleucocytose extrêmement élevée qui traduit la réaction de l'organisme à l'intoxication. Dans les deux cas le fait semble s'expliquer de la façon suivante : l'organisme, véritablement sidéré par le poison, ou bien ne réagit pas ou bien réagit d'une façon démesurée.

Dans l'intoxication lente avec des doses fragmentées de toxine, le lapin réagit d'une façon différente.

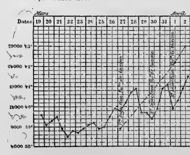


Fig. IV

HYPERLEUCOCYTOSE PROGRESSIVE DANS L'INTOXICATION LENTE PAR LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

On voit s'élever parallèlement les courbes de température et de leucocytose après les injections.

Rarement cette intoxication lente s'accompagne *d'hypoleucocytose* qui ne semble pas, d'ailleurs, un phénomène favorable. Presque toujours elle produit une *hyperleucocytose* dont le degré est variable plutôt selon la susceptibilité de l'animal que selon la dose injectée. Si la mort survient rapidement, l'hyperleucocytose est ordinairement progressive (Fig. V) ; si l'animal survit un certain temps, le nombre des globules blancs présente

des oscillations considérables se prolongeant longtemps après la dernière injection. La réaction leucocytaire est souvent parallèle à la réaction thermique, mais ordinairement plus prolongée que cette dernière, ce sont deux *symptômes d'intoxication*.

L'absence fréquente de réaction leucocytaire notable dans l'intoxication rapide, la constance de l'hyperleucocytose dans l'intoxication lente par des doses faibles de toxine diphtérique, doivent faire considérer l'hyperleucocytose comme une *réaction de défense* de l'organisme au cours de l'intoxication.

Au cours d'une longue immunisation contre la toxine diphterique, on n'observe pas, ou très rarement, de réaction leucocytaire notable chez le cheval, soit au début, soit à un stade avancé de la période des injections et même dans les premières heures qui suivent celles-ci.

Les modifications de l'organisme qui produisent l'immunité semblent donc pouvoir s'effectuer en dehors de toute variation appréciable du nombre des leucocytes.

Par conséquent, et l'hyperleucocytose étant un symptôme d'intoxication grave, une élévation marquée du nombre des leucocytes au cours d'une immunisation indique qu'on a injecté des doses trop fortes et dangereuses de toxine.

En résumé : *l'hyperleucocytose, qui a la signification d'un symptôme d'intoxication, traduit en même temps la défense de l'organisme, mais n'est pas nécessaire pour l'immunisation.*

---

54. — Sur la leucocytose totale et polynucléaire dans l'immunisation par la toxine diphtérique (En collaboration avec M. J. Nicolas).

Journal de Physiol. et Pathol. générale. — 1900, p. 973. (3 tracés).
Société de Biologie. — 10 nov. 1900.

Nous reprenons la question en numérant non seulement le chiffre total des leucocytes, mais le chiffre total et relatif des polynucléaires. Nous inoculons trois espèces différentes : *cheval, âne, chèvre*, et les immunisons progressivement contre la toxine diphtérique pendant 73 jours, jusqu'à ce que leur sérum ait présenté un pouvoir immunisant et antitoxique élevé : pouvoir antitoxique supérieur à 20 unités pour la chèvre, 50 unités pour le cheval, 80 unités pour l'âne; pouvoir immunisant de plus de 1/10 000 pour la chèvre, 1/20.000 pour le cheval, 1/50.000 pour l'âne).

Aucun d'eux n'a présenté d'élévation sensible de la leucocytose au-dessus des limites normales, qu'il s'agisse du nombre total des leucocytes, du nombre absolu ou du pourcentage des polynucléaires Au contraire, si l'on voulait tenir compte de tous les details des courbes de la leucocytose, ce serait plutôt de l'hypoleucocytose totale ou polynucléaire (absolue ou relative) que nous aurions à signaler.

En tout cas, si cette hypoleucocytose est discutable, l'absence d'hyperleucocytose totale ou polynucléaire ne l'est pas. Il semble donc bien que l'immunisation ne soit pas liée d'une façon absolument nécessaire à une augmentation du nombre des leucocytes totaux, ni des polynucléaires du sang.

Aussi nous croyons pouvoir reproduire, en les complétant d'après ces nouveaux documents, les conclusions de notre premier mémoire :

« *L'immunisation peut s'effectuer en dehors de toute élévation notable du nombre des leucocytes du sang* et notamment du nombre relatif ou absolu des polynucléaires. *L'ensemble des variations leucocytaires au cours de l'immunisation obtenue en employant des doses de toxines suffisamment faibles et progressives, donnerait plutôt de l'hypoleucocytose.*

« *L'hyperleucocytose totale ou simplement polynucléaire, n'est pas nécessaire pour l'immunisation.* »

B. — LEUCOCYTOSE DANS LA FIÈVRE TYPHOIDE

55. — Leucocytose et polynucléaires dans la fièvre typhoïde (En collaboration avec M. Barbaroux).

Journal de Physiol. et Pathol. générale. — Juillet 1900, p. 578-592.
Soc. de Biologie. — 28 juillet 1900.
Province Médicale. — Août 1900.

56. — Signification des courbes leucocytaires. — Rapports avec le pouvoir agglutinant.

Journal de Physiol. et Pathol. générale. — N° 4, p. 593-600. — 1900.

Ces travaux portent sur 18 malades (fièvres typhoïdes normales ou compliquées). Nous avons étudié parallèlement :

1° L'*observation clinique* et la courbe de température ;
2° La *courbe d'agglutination* ;
3° La *courbe leucocytaire* et spécialement celle des *variations quantitatives des leucocytes polynucléaires.*

Les numérations quantitatives et qualitatives des leucocytes et la mensuration du pouvoir agglutinant étaient faites tous les deux ou trois jours et *jusqu'à 27 fois pour une seule observation.*

Treize tracés (avec échelle graphique du pourcentage des polynucléaires joints aux observations, permettent de comparer facilement les variations de ces courbes.

1° La *formule hémo-leucocytaire de la fièvre typhoïde n'est pas fixe et constante* pour tous les cas ; elle peut, dans certaines formes, être diamétralement opposée à celle de certaines autres. Cela est vrai, non seulement pour les formes irrégulières ou à rechute, mais aussi pour certaines formes moyennes guérissant avec une régularité parfaite. Nous avons vu des cas mortels, non compliqués, présenter de l'hyperleucocytose comme certaines formes bénignes, et certains cas moyens montrer une hypoleucocytose constante comme certaines formes graves. Il faut donc être très réservé, dans l'application au diagnostic ou au pronostic.

2° Il est cependant, une *formule moyenne*, de beaucoup la plus fréquente, qu'on rencontre surtout dans les fièvres typhoïdes bénignes et moyennes :

a) A la période fébrile de la dothiénentérie, c'est l'hypoleucocytose temporaire ou permanente qui s'observe le plus souvent. Nous n'avons eu que trois fois, sur 18 observations, une hyperleucocytose constante de la période fébrile. Mais, très fréquemment, à la fin de cette période, on observe un relèvement de la courbe leucocytaire, soit au-dessus de la normale, soit simplement à son niveau.

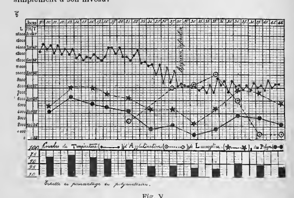


Fig. V

LEUCOCYTOSE DANS LA FIÈVRE TYPHOIDE MOYENNE

Exemple de *Courbes thermique, agglutinante* (◇...◇...◇), *leucocytaire totale* (*····*) *et des polynucléaires* (chiffre total) (●—●—●).

L'échelle noire inférieure indique le *pourcentage des polynucléaires*.
On remarque surtout : la *polynucléose* de la période d'état ; *l'abaissement de toutes les courbes leucocytaires* (polynucléaires notamment) *à la convalescence* ; l'ascension en *clocher de la courbe agglutinante* au même moment.

Pendant tout ce temps, le *pourcentage des polynucléaires reste, le plus souvent bien au-dessus de la normale* (jusqu'à 80 % et plus) ; mais comme le nombre total des leucocytes, est, en général, très diminué, le chiffre absolu des polynucléaires est aussi au-dessous de la normale. Cependant, à la période de fièvre, la diminution des leucocytes porte davantage sur les autres éléments (lymphocytes surtout), que sur les polynucléaires.

b) Ce que nous avons observé de plus constant (13 fois sur 15, si nous éliminons les formes compliquées), c'est *l'abaissement très considérable des leucocytes, et surtout des polynucléaires vers les derniers jours de la défervescence thermique et les premiers jours de la convales-*

scence. Dans presque tous nos tracés (voir fig. VI), c'ést avec une constance et une régularité remarquables qu'on voit s'abaisser parallèlement le nombre total des leucocytes et de polynucléaires et l'échelle de pourcentage de ces derniers. C'est à ce moment de la maladie qu'on observe en général, le chiffre le plus bas de leucocytose et, surtout, de polynucléose; cet abaissement se fait d'une façon régulière et progressive; il est, parfois, plus marqué pour lespolynucléaires que pour la leucocytose totale qui peut rester stationnaire ou même s'élever,alors que le chiffre absolu et relatif des polynucléaires s'abaisse énormément selon la règle, et que celui des lymphocytes augmente.

Par conséquent, pendant les premiers jours d'apyrexie, la *formule leucocytaire devient inverse de celle de la période fébrile* ; si la totalité des leucocytes diminue, c'est surtout par abaissement rapide et considérable du nombre des polynucléaires, alors que le nombre relatif ou même absolu des lymphocytes s'élève.

c) *Au bout de quelques jours d'apyrexie* la leucocytose revient vers la normale, assez lentement dans certains cas, ou la dépasse; mais le pourcentage des polynucléaires reste souvent longtemps abaissé *ce sont surtout les lymphocytes qui se multiplient à ce moment.*

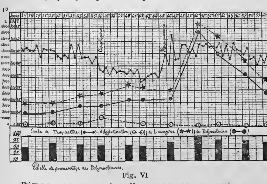


Fig. VI

FIÈVRE TYPHOIDE COMPLIQUÉE. — HYPERLEUCOCYTOSE POLYNUCLÉAIRE.

On voit l'élévation extrême des courbes leucocytaires et du pourcentage des polynucléaires au moment de la complication (broncho-pneumonie).

3° *Dans les formes prolongées, ou à rechute, ou irrégulières*, a formule leucocytaire est fort variable, souvent avec de grandes oscillations. Dans certaines formes mortelles non compliquées, nous avons vu une hyperleucocytose et hyperpolynucléose élevée, pendant toute la dernière période.

4° *Dans les formes compliquées* (broncho-pneumonie etc..), nous avons observé une hyperleucocytose extrême avec pourcentage très élevé (95 %) des polynucléaires ; cette ascension rapide et extrême des courbes leucocytaires peut servir au diagnostic de la complication (Figure VI)

5° *La comparaison des courbes de leucocytose et d'agglutination* faite dans nos 18 cas de fièvre typhoïde, montre que, très souvent, à la période de défervescence ou d'apyrexie, les deux courbes marchent en sens inverse, la courbe agglutinante s'élevant en clocher au moment où s'abaissent au maximum leucocytes et polynuclaires. On serait tenté d'en conclure que la substance agglutinante se forme aux dépens des polynucléaires, mais le fait n'est pas constant ; il y a des cas qui plaident en sens inverse. De plus, la courbe agglutinante redescend alors que les polynucléaires sont toujours très diminué. Cette disparition ou destruction des polynucléaires prolongée souvent pendant une longue période d'apyrexie, correspondrait plutôt à la formation des substances immunisantes.

CHAPITRE VII

Tuberculose

Les travaux suivants concernent : la *lymphadénie tuberculeuse*, la *tuberculose humaine causée par un autre bacille que celui de Koch*, la *virulence des tuberculoses articulaires*, le *rôle de la tuberculose dans les cirrhoses du foie, la bacillémie tuberculeuse.*

Nous avons exposé au chapitre II et III nos travaux généraux sur l'*agglutination dans la tuberculose*.

57. — **De la lymphadénie tuberculeuse ganglionnaire et viscérale.** (En collaboration avec MM. L. TIXIER et BONNET).

Journal de Physiol. et Pathol. générale, 1899, p. 826-841.

58. — **Sur une forme particulière de tuberculose** (En collaboration avec M. BARJON).

Bulletin de la Société Méd. des Hôp. de Lyon, 16 mai 1902, p. 288.

Nous avons proposé, d'après nos observations et celles des auteurs, la classification suivante des lymphadénies tuberculeuses :

LYMPHADÉNIE ALEUCÉMIQUE

	Non tuberculeuse	*Tuberculeuse*
GANGLIONS	Adénie de Trousseau .... Lymphadénome ..	Adénie ganglionnaire (cas de SABRAZÈS).
RATE	Lymphadénie splénique	Splénomégalie tuberculeuse (RENDU, WIDAL).
GANGLIONS ET VISCÈRES	Lymphadénie généralisée	Lymphadénie généralisée ganglionnaire et viscérale (de P. COURMONT, TIXIER et L. BONNET).

Ces deux travaux doivent être rapprochés : ils étudient une modalité forcurieuse de la tuberculose des *ganglions*, de *la rate*, et du *foie*, donnant dans une des observations un type classique de lymphadénie grave; ce qui nous a conduit à isoler le syndrôme : *lymphadénie aleucémique tuberculeuse ganglionnaire et viscérale.*

I. — Etude clinique. — Dans notre observation de 1902, il s'agit d'une splénomégalie tuberculeuse latente chez un nègre qui avait présenté le syndrôme d'une granulie grave.

Dans notre observation de 1899, le malade présenta pendant plusieurs années des adénites multiganglionnaires avec extension rapide à toutes les régions apparentes du corps, et mourut au bout de 4 ans avec des symptômes méningitiques, épisode terminal d'une maladie qui paraissait être une lymphadénie généralisée. Hyperleucocytose lymphocytaire (36000 globules blancs).

II. — Etude anatomo-pathologique. — A l'autopsie : une hypertrophie ganglionnaire étendue dans ce dernier cas à toutes les régions de l'organisme ; une splénomégalie énorme (580 gr. dans un cas, 800 dans l autre) avec gros noyaux blanchâtres d'aspect sarcomateux ; un gros foie bourré de tubercules volumineux et blanchâtres dans un cas ; pas de tuberculose des autres organes, sauf la méningite granulique dans un cas ; dans les deux cas notamment les deux *poumons étaient absolument indemnes.*

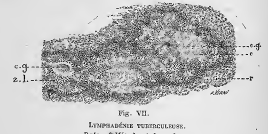


Fig. VII.

Lymphadénie tuberculeuse.
Rate ; *follicules tuberculeux.*

zl. Zône lymphoïde. — cg. Cellule géante. — c. Point caséeux. — r. Tissu splénique. (Reichert, obj. 3, ocul. 3).

L'*examen histologique* a montré dans les ganglions et la rate de l'hyperplasie du tissu lymphoïde, formant une masse assez uniforme de tissu réticulé comme dans une lymphadénie classique. La nature de ces lésions était prouvée par la présence de follicules tuberculeux typiques avec cellules géantes (fig. VII).

Nous n'avons trouvé dans aucun organe les cellules spéciales décrites par Sternberg dans des cas analogues aux nôtres.

III. — Etude bactériologique. — La recherche des bacilles de Koch et l'inoculation au cobaye ont été très positives dans les deux cas.

La séro-réaction s'est montrée à peine ébauchée dans les deux cas, comme il est de règle dans les formes graves.

Conclusions.

1° Il existe une forme spéciale d'adénie infectieuse aleucémique, c'est l'*adénie tuberculeuse*, causée par l'envahissement progressif des tissus lymphoïdes de l'économie par le bacille de Koch.

On ne peut souvent la différencier de l'adénie ordinaire, dont elle présente la marche clinique, que par les résultats de l'inoculation combinée aux recherches histologiques et bactériologiques.

A part la présence du bacille de Koch et des tubercules, au sein des tissus morbides, il n'existe pas actuellement, croyons nous, de caractéristique histologique permettant de séparer l'adénie tuberculeuse des autres cas d'adénie, comme le voudrait Sternberg pour des cas analogues aux nôtres.

Aussi, la nature de cette affection passe très souvent inaperçue, et *sa fréquence* est certainement beaucoup plus grande que ne le laissent supposer les rares cas publiés jusqu'ici.

2° Il faut en distinguer plusieurs *formes* correspondant aux formes cliniques décrites dans les classiques sous le nom de lymphadénie aleucémique.

a) Adénie ganglionnaire tuberculeuse (partielle ou généralisée);

b) Splénomégalie tuberculeuse;

c) Adénie généralisée tuberculeuse, à la fois ganglionnaire et viscérale.

Cette dernière forme est celle qui représente le mieux le type clinique de la lymphadénie aleucémique, et relie entre elles les formes en apparence éloignées d'adénie ganglionnaire et de splénomégalie.

3° Au point de vue pathogénique, nos expériences nous font penser que, dans certains cas, le plus grand rôle doit être joué par l'*adaption morbide* au système lymphoïde *d'un bacille de Koch* atténué. Les cobayes inoculés présentèrent en effet des lésions hypertrophiques tout à fait anormales des chaînes ganglionnaires. Cette hypothèse permet tout au moins de comprendre la spécialisation et l'évolution des lésions.

---

59. — Nouvelle tuberculose strepto-bacillaire d'origine humaine.

Archives de Médecine expérimentale, n° 1, 1898, p. 42-74.
Société de Biologie. — Novembre 1897.

60. — Arthrite tuberculeuse hémorrhagique du coude causée, chez l'homme par un strepto-bacille différent du bacille de Koch (En collaboration avec M. Tixier).

Lyon Médical. — 20 décembre 1897.

On sait qu'il y a des tuberculoses des animaux et de l'homme causées par d'autres bacilles que le bacilles de Koch (*pseudo-tuberculoses bactériennes des auteurs*); mais on n'avait jamais isolé, cultivé un de ces bacilles tuberculigènes d'origine humaine.

Notre cas est le premier où le bacille humain ait été isolé, cultivé et inoculé en donnant une pseudo-tuberculose réinoculable en série.

1° *Observation clinique.* Tuberculose articulaire atypique caractérisée par un épanchement hémorragique de la synoviale du coude, à marche torpide, mais rapide, avec développement de fusées purulentes périarticulaires sans cause d'infection secondaire.

2° *Anatomie pathologique.* Pas de lésions osseuses : tubercule typiques de la synoviale (examen microscopique) sans bacilles de Koch.

3° *Inoculations.* L'inoculation du liquide hémorragique au cobaye a produit une tuberculose très virulente, réinoculable en série, où nous n'avons pu déceler le bacille de Koch.

Par contre nous avons isolé des lésions du cobaye un *strepto bacille spécial* agent de cette nouvelle pseudo-tuberculose bactérienne.

4° *Etude expérimentale de cette strepto-tuberculose.* Nous avons étudié longuement ce microbe et les lésions qu'il produit chez l'animal.

a) *Le strepto-bacille.* Aérobie, pousse facilement dans les milieux ordinaires à 37° : dans le *bouillon* ordinaire, culture trouble avec dépôt ; sur *gélose*, enduit blanc grisâtre légèrement crèmeux ; même aspect sur *gélatine*, sans liquéfaction ; sur pomme de terre, culture imperceptible en voile humide. Se colore facilement par les procédés usuels, ne prend pas le Gram.

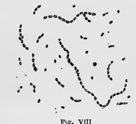


Fig. VIII

Strepto-bacille de tuberculose humaine, différent du bacille de Koch,

Culture en bouillon, agée de 24 heures. Ch. claire. Obj. Zeiss, immers, homogène 1/12. Ocul. n° 2 Tirage : 16. Grossissement : 1300 D.

Etude morphologique complète dans les différents milieux. En culture en bouillon de 24 h. il a l'aspect de petits bacilles courts, trapus, clair au centre et colorés aux deux bouts, réunis en très longues chainettes flexueuses (Fig. VIII). Sur gélose glycérinée, les bacilles sont plus trapus et présentent moins l'aspect en chaînettes.

b. *Lésions expérimentales.* Nous avons fait *30 expériences* sur de très nombreux animaux (cobayes et lapins).

Chez le *cobaye*, on obtient soit une septicémie sans tubercules, soit, le plus souvent, une tuberculose généralisée, à marche variable suivant la

dose et la virulence de la culture inoculée ; avec des doses massives de cultures jeunes, mort en quelques jours.

Les lésions tuberculeuses sont les suivantes : chancre local rare ; adénites discrètes ; lésions viscérales variables, mais souvent splénomégalie (type Yersin) énorme, gros tubercules verdâtres du foie ; tubercules du poumon crus et discrets, ou bien réunis en gros blocs grisâtres. *Lésions séreuses très fréquentes* (4 fois de l'ascite ; 2 fois de la pleurésie, 5 fois de la péricardite) ; deux fois les épanchements ont été hémorragiques.

Chez le lapin, les lésions sont différentes. Par inoculation sous-cutanée, très vastes abcès à caséum blanchâtre décollant la paroi ; tubercules pulmonaires rares et discrets. Par voie veineuse, mort rapide avec tubercules miliaires des organes splanchniques.

Un *point très particulier* de cette strepto-tuberculose est la grande difficulté de retrouver le bacille dans les lésions ; sauf le cas d'inoculation intra-veineuse on ne le retrouve pas dans le sang, et il est difficile de l'isoler des tubercules et du caséum. Cela seul suffirait à différencier ce microbe des autres agents des pseudo-tuberculoses des animaux qu'on retrouve facilement dans le sang et les lésions.

Nous avons ainsi donné la preuve définitive, avec étude expérimentale complète, qu'il existe chez l'homme des cas de tuberculose vraie causés par d'autres microbes que le bacille de Koch.

---

61. — De la virulence des tuberculoses articulaires.

Province Médicale. — 21 octobre 1899.

Ce travail est destiné à démontrer que les tumeurs blanches, les arthrites tuberculeuses en général sont causées par un virus atténué, comme M. Arloing l'avait démontré pour les lésions scrofuleuses. Nos expériences devaient aussi prouver que la faible virulence de certaines tuberculoses n'est pas due à la rareté des bacilles (théorie de Strauss et Nocard), mais bien l'atténuation de ces bacilles (théorie d'Arloing).

Nous avons expérimenté, dans ce but, avec les pièces de trois tumeurs blanches de l'homme, sur 26 lapins et 26 cobayes.

Notre plan expérimental a été celui de M. Arloing, dans des expériences analogues :

1° Inoculer des *séries parallèles de lapins* et *de cobayes*, dans le tissu cellulaire sous-cutané, avec la lésion humaine ;

2° Inoculer en passages successifs (2e et 3e passage si possible) des lésions des cobayes tuberculisés à d'autres cobayes et lapins ; s'assurer que les lésions tuberculeuses du cobaye inoculées en 2e et 3e série au lapin contiennent un très grand nombre de bacilles.

Voici, par exemple, la schéma de la troisième expérience montrant que tous les cobayes ont été tuberculisés dès le premier passage, tandis que les lapins, plus résistants, ne se sont jamais tuberculisés avec la lésion humaine et n'ont pu l'être qu'après exaltation de la virulence par le passage sur le cobaye.

TUMEUR BLANCHE III			RÉSULTATS Cobayes	Lapins
	1er *Passage* 6 animaux inoculés avec fongosité articulaire.	1 2 3	+ + +	0 0 0
2e *Passage*	Série α 4 animaux inoculés avec ganglion cobaye 2, 1er passage	1 3	+ +	0 0
	Série β 4 animaux inoculés avec rate cobaye 3, 1er passage	1 2	+ +	0 +
3e *Passage*	Série α 2 animaux inoculés avec rate cobaye 2 2e Passage, série α	1 2	+ +	0 +
	Série β 4 animaux inoculés avec rate cobaye 2, 2e passage, série β	1 2	+ +	0 +

Au total, sur 26 lapins inoculés, soit avec des fongosités articulaires humaines, soit avec des ganglions de cobayes tuberculisés eux-mêmes par ces fongosités, on n'a jamais obtenu la tuberculisation par première inoculation de la lesion humaine, et trois fois seulement après passage sur le cobaye.

Au contraire, sur 26 cobayes parallèlement inoculés, tous sont devenus tuberculeux même par inoculation directe des lésions humaines.

Nous nous sommes continuellement assurés que les lésions tuberouleuses du cobaye que nous inoculons, en 2e, 3e et 4e séries, aux lapins contenaient un très grand nombre de bacilles.

Ces expériences viennent donc pleinement à l'appui des vues de M. Arloing : *la tuberculose articulaire est due presque toujours à un virus qui n'infecte pas le lapin* ; *l'atténuation des bacilles et non leur petit nombre en est la cause.*

---

62. — Cirrhoses du foie et tuberculose (En collaboration avec M. Cade).

Bulletin de la Société Méd. des Hôp. de Lyon, 30 juin 1903, p. 343.

Nous étudions plusieurs faits de cirrhose du foie d'allure clinique et de constitution histologique très différents et dus cependant à l'action cirrhogène du bacille de Koch ou de ses toxines sur le foie.

Dans le *premier cas*, il s'agit d'une cirrhose hypertrophique graisseuse, cliniquement et histologiquement classique et sous la dépendance d'une tuberculose cavitaire du sommet.

Le *second cas* concerne un malade atteint de tuberculose pleuro-péricardo-péritonéale avec tuberculose limitée du sommet des poumons et dont la cirrhose resta latente pendant toute la vie, masquée par l'évolution des autres lésions. La cirrhose du foie présentait l'aspect classique induré,

clouté du foie de Laennec. L'examen histologique montra une véritable hépatite interstitielle avec des bandes de sclérose largement infiltrée par des cellules embryonnaires qui se groupent de place en place pour figurer de petits tubercules ; on rencontre de temps en temps de véritables cellules géantes. Cette cirrhose rappelle de tous points certaines descriptions de Hanot et Lauth.

La *troisième observation* présenta cet intérêt clinique que la cirrhose hypertrophique du foie avec ascite occupait le premier plan et que la nature tuberculeuse de l'ascite et indirectement de la cirrhose ne put être établie par de minutieuses recherches de laboratoire. La cytologie du liquide ascitique ne donnait qu'une formule mixte ; mais le séro-diagnostic tuberculeux très positif indiquait la nature de l'épanchement. L'inoculation aux cobayes fut également positive mais ne donna de résultats qu'après la mort de la malade. A l'autopsie, on trouva de petites granulations péritonéales et un gros foie peu induré et gras.

L'*examen histologique* montra une cirrhose diffuse à bandes scléreuses notablement infiltrées d'éléments embryonnaires, à prédominance périlobulaire, mais pénétrant aussi dans le lobule; en aucun point nous n'avons trouvé de nodules tuberculeux; dégénérescence graisseuse de beaucoup de cellules hépatiques.

L'ensemble de ces faits s'ajoutant à ceux de Triboulet, Jousset, indique que la *tuberculose est plus souvent en cause dans la pathogénie des cirrhoses qu'on ne l'avait cru;* et que l'application des procédés de laboratoire et l'examen histologique soigneux pourront la mettre en évidence dans les cas où la clinique permet seulement de la soupçonner.

---

63. — Bacillémie tuberculeuse ; action d'arrêt des différents organes (En collaboration avec M. Hugel).

Bulletin de la Société Méd. des Hôp. de Lyon, 9 mai 1905, p. 198.

Nous avons tenté de résoudre expérimentalement la question de savoir dans quels organes se localisent de préférence les bacilles de Koch circulant dans le sang. Pour cela nous inoculons aux animaux (chiens et lapins) des doses considérables de cultures liquides homogènes de bacilles de Koch; puis nous cherchons de minute en minute, si le sang, recueilli par des prélèvements successifs, contient encore des bacilles ; lorsqu'il n'en contient plus nous prélevons rapidement des morceaux de tous les organes et cherchons les bacilles par le procédé de Jousset. Ces expériences constituent une partie de la Thèse de Gary.

Conclusions :

1° *Disparition des bacilles du sang.* — En quelques minutes les bacilles disparaissent de la circulation pour aller se fixer dans les organes ;

2° *Rôle d'arrêt ou d'élimination des différents organes.* — Les poumons, le foie, la rate, sont des lieux d'élection pour l'arrêt des bacilles. Chez le lapin, le poumon semble contenir davantage de bacilles que le foie et la rate. Peut-être cet organe joue-t-il un rôle actif et spécial dans la réaction contre le bacille de Koch, de même que Roger l'a démontré pour le streptocoque.

CHAPITRE VIII

Diabète insipide hyperchlorurique

Nous avons isolé et décrit, avec le professeur Teissier, un *syndrome nouveau de diabète insipide* caractérisé surtout par les signes suivants : *polydypsie, polyurie, amaigrissement* et *dessèchement* général de l'organisme, et surtout *hyperchlorurie* extrême atteignant et dépassant 30 et 35 grammes par jour.

Jusqu'ici, ce syndrome n'a été trouvé que chez des malades atteints de néphrite interstitielle. Des recherches rétrospectives nous ont montré des ébauches de ce syndrome dans certaines observations de Claude et Burthe. Depuis notre première communication, plusieurs cas analogues au nôtro ont été publiés par MM. Jacques Nicolas, Chatin, le professeur Teissier (voir Société médic. des hôpit. de Lyon, 4 juin 1907).

Le diabète hyperchlorurique est donc plus fréquent qu'on pouvait le croire, et des observations se multiplieront maintenant que l'attention est attirée sur ce point.

---

64. — **Elimination des chlorures et fonctionnement rénal dans la néphrite interstitielle ; diabète insipide hyperchlorurique** (En collaboration avec M. Teissier).

Société Médic. des Hopit. de Paris, 6 mai 1904.

65. — **Sur le diabète hyperchlorurique.**

Société Médic. des Hopit. de Lyon, 28 mai 1907.

Voici le résumé de notre observation princeps suivie avec grand soin pendant 10 mois consécutifs, salle Saint-Augustin.

A. — Observation clinique. — *Syndrome de néphrite interstitielle et de diabète insipide. — Polyurie. — Polydypsie. — Hyperchlorurie extrême. — Schéma permanent d'insuffisance rénale. — Galop, hypertension. — Urémie*

terminale. — *Autopsie : Néphrite bilatérale diffuse à prédominance interstiticlle.*

Col : Antoine, 46 ans, pas d'antécédents notables, pas d'alcoolisme. Début apparent de l'affection en 1902 ; entre à l'Hotel-Dieu en décembre 1902 et meurt le 5 août 1903.

Pendant tout ce temps, il présente les symptômes suivants : affaiblissement général, amaigrissement, céphalées fréquentes, agitation, pas d'autres petits signes du brightisme sauf un peu de bouffissure de la face et d'œdème malléolaire le soir. Il se plaint surtout d'une soif inextinguible et d'une polyurie très abondante. Pas de polyphagie, peu de troubles digestifs, peu d'essoufflement.

A l'examen objectif : gros cœur avec léger galop, pouls ample régulier, très hypertendu (.2 à 23 au sphymo-manomètre), rien au poumon ; cependant, séro-diagnostic tuberculeux très positif.

Urines : 3 à 5 litres ; albuminurie considérable; hyperchlorurie intense. A la fin de sa vie, le malade présente toujours les mêmes symptômes avec amaigrissement considérable de 7 kilogs, dessèchement marqué des téguments, pas d'œdeme, mais bouffissure de la face.

B. — *Anatomie pathologique.* — L'autopsie montra : atrophie considérable des 2 reins (37 grammes et 110 grammes) ; gros cœur, rien au poumon ; symphyse pleurale gauche étendue.

Examen histologique des reins : Rein G. : lésions diffuses interstitielles prédominantes, artérielles très accentuées ; lésions glomérulaires très accentuées, mais inégales. Rein D. : degrés extrêmes d'une néphrite à lésions diffuses interstitielles et parenchymateuses. Cœur : lésions de myocardite récente.

C. — *Observation urologique* (avec le concours de M. J. Nicolas, docteur en pharmacie).

Voici une analyse typique représentant bien l'état ordinaire des urinee.

		17 Janvier (1er séjour)	18 Janvier
		—	—
Volume des ving-quatre heures		4.700	5.500
Réaction		acide	acide
Aepect		jaune pâle, un peu louche.	—
		gr.	gr.
Urée	Au litre	5 8	6
	En 24 heuree	27 3	33 0
Chlorures	Au litre	5 8	5 5
	En 24 heuree	27 3	30 25
Albumine	Au litre	1 2	1 75
	En 24 heures	7 7	9 62
Sérine		85 p. 100	79 p. 100
Globutine		15 —	21 —
Albumosc		0	0
Nucléo-albumine		0	0
Sucre		0	0
Pigments biliaires		0	0
Mucine		0	.0

L'analyse cryoscopique presque quotidienne fut poursuivie pendant plusieure mois.

Cryoscopie. — Les résultats (Voir le tracé de la fig. IX.) peuvent se résumer ainsi :

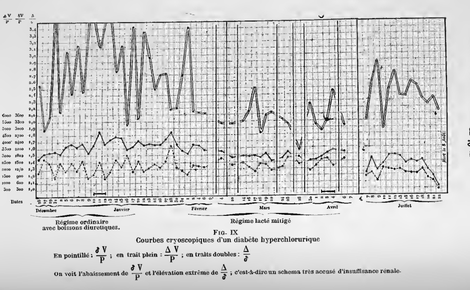


FIG. IX
Courbes cryoscopiques d'un diabète hyperchlorurique

En pointillé : $\frac{\delta V}{P}$; en trait plein : $\frac{\Delta V}{P}$; en traits doubles : $\frac{\Delta}{\delta}$

On voit l'abaissement de $\frac{\delta V}{P}$ et l'élévation extrême de $\frac{\Delta}{\delta}$; c'est-à-dire un schema très accusé d'insuffisance rénale.

Diurèse moléculaire totale $\frac{\Delta V}{P}$ d'abord augmentée, supérieure à 3.000, puis diminuée les derniers mois où elle oscille autour de 2.000.

Diurèse moléculaire élaborée $\frac{\delta V}{P}$ très diminuée : autour de 1.500.

Coefficient $\frac{\Delta}{\delta}$ très élevé au-dessus de la normale, durant toute la maladie.

En somme : *schéma d'insuffisance rénale vraie et permanente* très accusé.

Les épreuves sur le fonctionnement rénal montrent l'imperméabilité très accusée au bleu de méthylène et au salicylate de soude ; épreuve de la phloridzine complètement négative.

D'après cette observation si longuement étudiée et d'après celles qui ont été publiées depuis, nous pouvons indiquer les points suivants essentiels du *diabète insipide hyperchlorurique*.

1° Ce syndrôme ne s'est pas encore présenté en dehors de la néphrite, et semble lié surtout aux formes dites interstitielles (avec gros cœur, galop et hypertension).

2° Comme le fait remarquer M. Teissier, il est toujours coexistant avec une albuminurie souvent très abondante.

3° Il y a donc surtout et d'abord un *élément rénal* primordial : le rein semble *percé* pour le NaCl.

4° L'*hyperchlorurie* est extrême, peut dépasser 35 gr. par jour ; le *malade urine beaucoup plus de chlorures qu'il n'en n'ingère* ; d'où la *cachexie achlorée*, l'amaigrissement, le desséchement, l'absence d'œdèmes.

Chez notre sujet la chlorurie artificielle (10 gr. de NaCl en plus des aliments) augmentait l'excrétion chlorée hors de proportion avec la quantité ingérée par surcroît. Si l'ingestion artificielle était de 30 grammes en trois jours, l'excès d'excrétion atteignait 50 grammes dans ces trois jours, c'est-à-dire 20 grammes de plus que le surplus ingéré.

5° Il y a donc un *rôle à attribuer aux tissus* dans cette désintégration chlorurée ; ils paraissent incapables de fixer le NaCl même lorsque ce dernier est administré en grand excès.

6° Au point de vue *pronostic*, la gravité varie avec les observations et l'état du rein. Dans notre cas tout concordait (clinique, cryoscopie, perméabilité rénale) à indiquer un pronostic fatal.

7° Dans les deux principales observations le séro-diagnostic tuberculeux était positif ; il y avait dans un cas symphyse pleurale totale, dans le second pleurésie tuberculeuse et induration du sommet droit : la tuberculose ne serait peut être pas étrangère à la pathogénie de notre syndrôme.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDES CLINIQUES

Les études cliniques que nous rapportons ici concernent :
1° Les maladies du système nerveux.
2° Une pseudo-peste nouvelle.
3° Les maladies des séreuses.
4° Les maladies du cœur, des poumons, des reins.
5° Les maladies du tube digestif.
6° Les maladies cutanées parasitaires.
7° Certaines applications thérapeutiques.

L'intérêt de ces études vient de ce que nous avons toujours associé à une étude clinique minutieuses les *recherches histologiques ou expérimentales* qui permettaient d'élucider ou d'approfondir les questions posées au lit du malade.

A. — SYSTÈME NERVEUX

66. — Aphasie hystérique avec agraphie, cécité et surdité verbales ; distinction du mutisme et de l'aphasie h stériques.

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 16 mai 1905, p. 207.

L'observation qui constitue la base de ce travail nous a permis de résoudre les deux questions suivantes :

1° Existe-t-il réellement une aphasie hystérique pouvant simuler toutes les variétés de l'aphasie organique ?

2° Si elle existe, est-elle différente du mutisme hystérique de Charcot, ou doit-elle se confondre avec lui en portant seulement un nom plus con-

forme à la réalité des faits ; ou bien faut-il démembrer le mutisme de Charcot en aphasie hystérique et en mutisme hystérique vrai ?

Voici le diagnostic résumé de notre cas : Alcoolisme. — Hystérie. — *Aphasie hystérique avec aphémie, agraphie, surdité et cécité verbales*, sans cécité psychique, avec quelques troubles d'amnésie. — Hémiplégie et hémianesthésie droites. — *Dissociation des troubles d'aphasie pour les langues française et allemande*. — Guérison de l'aphasie totalement pour le français, incomplètement pour l'allemand.

Conclusions.

1° L'observation que nous rapportons, remarquable par la complexité des modalités de l'aphasie de réception et de transmission, vient s'ajouter à celles de Lépine, Ballet et Sollier, Raymond et Janet, Antony... pour prouver l'existence d'une « *aphasie hystérique* » avec toutes les modalités de l'aphasie organique.

C'est, avec celle d'Antony, le seul fait avec *cécité verbale*.

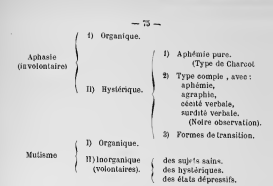
2° Le mutisme hystérique, tel que l'a décrit Charcot, n'est autre chose qu'une aphasie de transmission (aphémie), sans complication d'agraphie, de surdité ou cécité verbales ; loin d'en être distinct, il rentre donc dans le cadre plus vaste de l'aphasie hystérique.

3° Mais il y a lieu de décrire, chez les hystériques, un *mutisme*, auquel devrait être réservé le nom de mutisme volontaire des hystériques, qui est à séparer des aphasies et à rapprocher des autres mutismes. Son caractère principal est d'être causé par un trouble de la volonté, si bien que le sujet, non seulement ne peut pas parler ni écrire, mais ne veut traduire par aucune manifestation extérieure ses pensées ou ses sentiments. Ce mutisme, d'origine psychique, est à rapprocher des autres mutismes des états dépressifs dans lesquels les sujets refusent de parler, de manger, de boire, etc.

4° Le diagnostic de ce mutisme volontaire des hystériques est facile avec le type de Charcot (aphémie hystérique) où le malade exprime sa pensée de toutes les autres façons ; plus difficile avec le type d'aphasie hystérique complète de réception et de transmission. On peut résumer les différences entre l'aphasie hystérique (type de Charcot et type complet) et le mutisme des hystériques par cette formule : Dans l'aphasie hystérique le sujet *ne peut pas parler*, et dans le mutisme hystérique vrai il *ne veut pas parler*.

5° Au point de vue de la classification et de la nomenclature nosologiques, nous proposons : *a*) D'appeler « *aphémie hystérique* » de Charcot, le type décrit par Charcot sous le nom de mutisme hystérique, ce qui le fait rentrer dans le cadre plus vaste de « *l'aphasie hystérique* » ; *b*) De distinguer de ces deux types ce qu'on pourrait appeler le « *mutisme volontaire des hystériques* ».

Voici un essai de classification de ces divers états :



Aphasie (involontaire)
- I) Organique.
- II) Hystérique.
  - 1) Aphémie pure. (Type de Charcot)
  - 2) Type comple , avec : aphémie, agraphie, cécité verbale, surdité verbale. (Notre observation).
  - 3) Formes de transition.

Mutisme
- I) Organique.
- II) Inorganique (volontaires).
  - des sujets sains.
  - des hystériques.
  - des états dépressifs.

---

67. — Paralysie radiculaire totale du plexus brachial avec hémiatrophie et parésie de la face.

. —Réflexions sur l'étendue des anesthésies et sur les troubles trophiques et moteurs de la face d'origine sympathique.

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 20 janvier 1903, p. 25.

L'observation que nous rapportons, très intéressante en elle-même, nous a conduit à étudier la question de l'hémiatrophie faciale d'origine sympathique, et des troubles sensitifs dans certaines paralysies radiculaires.

Observation. — *Rhumatisme antécédent. Insuffisance aortique et rétrécissement mitral probable par endocardite.*

Paralysie radiculaire totale traumatique du plexus brachial. Atrophie des muscles du bras et de l'épaule. Réaction de dégénérescence. Troubles trophiques de la peau de la main.

Anesthésie complète de la main et de l'avant-bras et d'un petit territoire de la face externe du bras; sensibilité conservée a l'épaule et sur presque tout le bras (troubles sensitifs non superposables aux troubles moteurs et trophiques).

Myosis droit avec rétraction de la fente palpébrale; atrophie considérable de la joue droite avec aplatissement marqué et assymétrie faciale. Parésie avec diminution de la contractilité faradique de certains muscles de la face.

Nous discutons les causes de la localisation des troubles sensitifs dans notre cas et dans ceux des classiques où cette localisation est identique. Dans ces paralysies totales du plexus on doit avoir une anesthésie en bandes radiculaires réalisant la somme des anesthésies observées dans chacuns des paralysies du type supérieur et inférieur. Or, dans la plupart des observations. la distribution de l'anesthésie ne répond ni à un méta-

mère spinal, ni aux territoires cutanés des nerfs, ni à la totalité des bandes radiculaires.

Nous discutons ensuite la pathogénie de l'hémiatrophie faciale droite avec parésie et diminution de la contractibilité faradique de certains muscles, faits rarement notés dans les observations. Nous éliminons le rôle du facial et attribuons ces troubles ainsi que les phénomènes oculo-pupillaires classiques à des lésions du sympathique d'origine médullaire. Notre observation permet de préciser deux points importants de la physiologie du sympathique chez l'homme : 1° la localisation à la partie supérieure de la moelle thoracique d'un centre de trophicité de la face ; les filets qui en émanent passent par les deux dernières racines cervicales et la première dorsale pour se rendre au ganglion cervical inférieur ; 2° le sympathique cervical tiendrait sous sa dépendance la trophicité et la motricité de certains muscles innervés d'autre part par le facial et l'hypoglosse.

Cette discussion peut se résumer ainsi :

Dans la paralysie radiculaire totale traumatique du plexus brachial :

1° *La répartition des troubles sensitifs* ne portant, le plus souvent, que sur la main, l'avant-bras et un petit territoire assez variable de la face externe du bras, ne répond, au bras et à l'épaule, ni à la distribution des nerfs, ni à celle des racines dans toute leur étendue, ni à une distribution métamérique, et n'est pas exactement superposable à la répartition des troubles moteurs. L'explication doit être cherchée dans des anastomoses et des suppléances, soit à la périphérie (nerfs intercostaux, nerfs du plexus cervical), soit au niveau de l'origine du plexus ; dans cette dernière hypothèse, *l'innervation sensitive de l'épaule et d'une partie du bras, prendrait son origine dans la moelle plus haut que les racines du plexus brachial.*

2° *L'hémiatrophie faciale* peut être rapide et très accusée et s'explique par la lésion des filets sympathiques des racines du plexus brachial (dernières paires cervicales et première dorsale). Le sympathique a une action trophique sur la face ; le centre médullaire et le trajet des filets qui ont cette fonction, sont très rapprochés de ceux des filets irido-moteurs et peut-être identiques à eux.

3° La *parésie* et la diminution de contractilité faradique *de certains muscles de la face* et de la langue, peuvent accompagner cette hémiatrophie. L'explication la plus vraisemblable est celle d'une atrophie de rameaux nerveux moteurs de certains nerfs crâniens sous la dépendance des lésions du sympathique.

---

68. — **Hémorrhagie méningée sous-arachnoïdienne** (En collaboration avec M. Cade).

Archives de Neurologie. — 1900, n° 55.

Dans le cas observé par nous : *Cliniquement, au début* : Coma, paralysie faciale droite, paralysie du bras gauche; *contracture* des membres inférieurs et du membre supérieur droit ; pupilles égales, *hypothermie.*

Le lendemain, coma complet, *hémiplégie gauche flasque* (membres et facial inférieur), contracture de la face et des membres à droite, dévia-

tion des yeux à droite, myosis et inégalité pupillaire ; crises d'épilepsie jacksonnienne à point de départ facial gauche ; *hyperthermie*.

En résumé : très grande variabilité des symptômes d'un jour à l'autre.

Anatomiquement : Hémorrhagie sous-arachnoïdienne à la surface de l'hémisphère droit, foyer plus dense au niveau de la scissure de Sylvius. *Petit anévrysme d'une des branches de la sylvienne.*

Examen microscopique des artères cérébrales et du petit anévrysme.

Nous insistons, après analyse des faits analogues, sur : *la plus grande fréquence qu'on ne le croit des symptômes de localisation* dans ces hémorrhagies ; la *variabilité des phénomènes d'origine cérébrale*, signe qui pourrait être d'une certaine valeur pour le diagnostic avec l'hémorrhagie intra-cérébrale.

---

69. — **Sur un cas de gliome cérébral. — Œdème de la papille, hémiplégie gauche, automatisme ambulatoire, accès de sommeil. — Trépanation** (En collaboration avec M. Devic).

Revue de Médecine, — 1897, p. 269-292.

La malade présentant, depuis plusieurs mois, des *troubles mentaux avec automatisme ambulatoire* fut consécutivement atteinte d'*hémiplégie* et d'*œdème papillaire double*. *La trépanation*, faite par M. Jaboulay, avec ablation d'un *gliome cérébral*, fut suivie d'une *guérison complète* ; *l'œdème papillaire disparut en quarante-huit heures*, les troubles moteurs en quelques jours, les troubles mentaux en deux mois.

C'est *un des rares cas de gliome cérébral complètement guéri* par l'opération (trois autres cas seuls ont pu être relevés). A ce propos, nous établissons la statistique des cas publiés de tumeur cérébrale partiellement ou complètement guérie, et discutons, avec les indications opératoires générales, la pathogénie et la possibilité de guérison des troubles mentaux et de l'œdème de la papille.

Conclusions :

1° Certaines tumeurs cérébrales peuvent s'accompagner de *troubles mentaux* très accusés, survenant avant toute manifestation sensorielle ou motrice. L'*automatisme ambulatoire* est une forme rare de ces troubles psychiques.

Les tumeurs qui occasionnent des troubles mentaux siègent le plus souvent dans les *lobes frontaux*.

Elles agissent soit par destruction massive de la substance cérébrale soit par dégénérescence des fibres tangentielles (Raymond), soit par simple compression ou action de présence.

2° *La trépanation* avec ablation de la tumeur *peut faire disparaître l'œdème de la papille en quarante-huit heures* et amener la guérison de l'hémiplégie et des troubles mentaux. La décompression cérébrale est le principal facteur de ce résultat.

70. — Syndrome de Landry par lésions exclusives des cornes antérieures (Myélite ascendante antérieure aiguë) (En collab. avec M. Bonne).

Arch. de Neurologie. — N° 47, 1899.
Thèse de Muzard. — Lyon 1899.

Nous rapportons d'abord une observation personnelle complète.

Cliniquement : Paralysie ascendante fébrile, avec *phénomènes exclusivement moteurs*, ayant envahi de bas en haut tous les muscles jusqu'à ceux des noyaux bulbaires. Pas de phénomènes sensitifs ni trophiques.

Examen histologique du système nerveux au Nissl et au Pâl : pas de lésion des nerfs, ni de l'écorce cérébrale; lésions cellulaires des cornes antérieures de la moelle et des noyaux bulbaires ; état hyalin, apparence vitreuse, état vacuolaire des cellules.

Nous discutons la valeur, en général et, pour le cas particulier, des lésions diverses de *piknomorphisme* et de *chromatophilie*, *rupture des prolongements* protoplasmiques, *déplacements du noyau*, *amas de pigment jaune brun*, etc..., et dont l'importance a été, selon nous, beaucoup trop exagérée.

Ce qui fait l'intérêt anatomique de notre cas, c'est qu'il n'y a ni lésions vasculaires ou conjonctives, ni lésions notables des faisceaux blancs, et que *les altérations sont exclusivement localisées aux cornes antérieures*.

Examen bactériologique, pathogénie : les lésions étaient dues à un *streptocoque* se rapprochant, par certains caractères, du méningocoque de Weichselbaum : le microbe pathogène existait à l'état de pureté dans le liquide céphalo-rachidien, comme dans les observations de Chantemesse et Ramond.

Discussion générale du syndrome de Landry, d'après les cas publiés.

Conclusions :

1° Il est des cas de *paralysie ascendante à forme motrice pure, due à des lésions exclusives des cornes antérieures*, sans altération des vaisseaux, ni de la substance blanche.

2° *L'infection du liquide céphalo-rachidien* semble pouvoir expliquer, mieux que toute autre hypothèse, la marche ascendante et progressive des lésions, la colonne motrice étant touchée par l'intermédiaire du canal rachidien, chemin tout préparé pour la propagation de l'infection. Cette hypothèse s'appuyant, d'autre part, sur ce que les microbes causant ordinairement la paralysie ascendante, se retrouvent dans la méningite cérébro-spinale et parfois la polyomyélite antérieure (pneumocoque, streptocoque, méningocoque), *rapproche au point de vue pathogénique ces affections de la moelle et des méninges.*

---

71. — Syringo-myélie à début brusque ; phlegmon analgésique.

Société des Sciences médicales. — 20 décembre 1899.

Observation clinique d'un homme atteint de monoplégie atrophique aveo tous les troubles trophiques, vaso-moteurs et sensitifs de la syringomyélie.
Maux perforants, vaste *phlegmon analgésique du bras* de 8 mois dé durée.
Début brusque de la monoplégie le matin au réveil.
Discussion du diagnostic de syringomyélie et d'hématomyélie probable, d'après la marche et les symptômes de la maladie, surtout d'aprs *la localisation métamétrique* des troubles sensitifs.

72. — Symptômes de myxœdème au cours d'un goître exolphtalmique.

Société des Sciences Médicales. — 6 décembre 1899.
Thèse de Jacquemet. — Montpellier, 1900.

Observation du goître exophtalmique chez une jeune fille, avec les symptômes classiques. Traitement par M. Jaboulay par l'élongation des deux sympathiques.
Dans le cours de la maladie, développement sur les jambes de deux plaques symétriques, surélevées et indurées, avec infiltration du derme, sorte d'*œdème hypertrophique induré* avec croissance anormale de poils; œdème dur de la peau des membres inférieurs et de l'abdomen; *bouffissure de la face avec épaississement des téguments*; hypertrophie des amygdales, avec *paralysie d'une corde vocale* et voix bitonale; infantilisme, aménorrhée; troubles psychiques.
Nous avons rattaché tous ces symptômes au myxœdème survenu au cours d'un goître exophtalmique typique.

73. — Lésion corticale de la région temporo-occipitale ayant amené de l'aphasie.

Société des Sciences Médicales de Lyon. — 21 février 1894.

Observation et pièces d'un ancien aphasique sensoriel.

B. — MALADIE NOUVELLE SIMULANT LA PESTE CAUSÉE PAR UN MICROBE NOUVEAU

74. — **Sur une septico-pyohémie simulant la peste et causée par un bacille anaérobie** (En collaboration avec M. Cade).

Archives de Méd. expérimentale. — N° 4, p. 394-418, 1900.

Nous avons décrit dans ce travail une maladie nouvelle caractérisée par les points suivants :

1° *Tableau clinique*. Il ressemble à s'y méprendre à celui de la *peste* : début dramatique par de violents frissons, des vomissements, de la fièvre et du gonflement ganglionnaire; période d'état avec fièvre irrégulière atteignant 41°, tachycardie (140); hyperleucocytose (20.000 leucocytes) et hyperpolynucléose (93 %); *bubon* susclaviculaire fluctuant, signes de congestion pulmonaire diffuse avec expectoration rouillée; adynamie et prostration extrême, teint terreux; albuminurie; mort en 15 jours.

2° *Anatomie pathologique*. — Pas d'autres altérations importantes que le bubon et des abcès pulmonaires multiples dans un parenchyme fortement congestionné. L'examen histologique montre, à part les gros abcès, de petites embolies septiques et des infarctus du poumon en voie de suppuration.

3° *Recherches bactériologiques*. — L'examen direct du pus du bubon pendant la vie montrait de petits bacilles *ressemblant beaucoup à celui de la peste* et se décolorant comme lui par le Gram.

L'inoculation à la souris fut négative et tranchait la question contre la peste. Les cultures nous permirent d'isoler un *microbe nouveau* fort intéressant par ce fait qu'il est anaérobie et pyogène, et très pathogène pour l'homme et certains animaux ; nous l'avons appelé *strepto-bacillus pyognes floccosus*.

4° *Etude du strepto-bacillus pyogenes floccosus*.

a. — *Morphologie. — Coloration.* — Dans le pus : petit bâtonnet trapu, de moins de 1 μ de longueur, disposé de diverses façons, seul ou en diplo-bacille ou en palissade, ou en courtes chaînettes ; extrêmement abondant.

Dans les cultures jeunes en bouillon, diplo ou *strepto-bacilles* formé d'éléments un peu plus gros et disposés, le plus souvent, en *amas irréguliers*.

Sur gélose : éléments encore plus gros, atteignant ou dépassant 2 μ de même forme générale.

Se colore bien par les couleurs usuelles phéniquées ; présente souvent un centre clair avec deux extrémités colorées. Pas de capsules dans les cultures ; dans le pus, légère auréole, mais pas de capsule vraie. Se décolore par la méthode de Gram-Nicolle.

b. *Propriétés biologiques*. — *Sur les milieux usuels de laboratoire est anaérobie strict* ; pousse bien surtout en bouillon peptoné. Ne se

développe abondamment qu'à + 37° ; présente une vitalité assez grande, puisqu'il vit plus d'un mois en culture, mais cette vitalité s'affaiblit, le plus souvent, dès la 3e génération. Cultures en bouillon parfois troubles, le plus souvent claires, toujours avec des grumeaux ou des flocons au fond du tube. Est agglutiné en cultures par le sang ou le sérum des infectés lorsqu'il est ensemencé abondamment. Cultures maigres et difficiles à obtenir sur milieux solides ; sur gélose, mince verni granité et transparent.

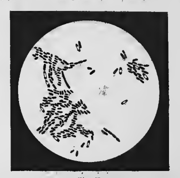


Fig. X.

Strepto-Bacillus pyogenes floccosus

Culture anaérobie en bouillon peptoné, âgée de 8 jours.

Dessin à la chambre claire.

Obj. Leitz. Immers. homog. 1/16 Ocul. 5, Tirage 18.

c. *Virulence.* N'est pas pathogène pour la souris (pus ou cultures). Est *pathogène et pyogène* pour le lapin, le cobaye, le chien. Chez le lapin, par inoculation intra-veineuse, donne presque toujours des abcès souvent volumineux, du foie.

C. — MALADIES DES SÉREUSES

75. — **Fièvre paratyphoïde compliquée de pleurésie tuberculeuse** (En collaboration avec M. Josserand).

Bulletin de la Société Méd. des Hôp. de Lyon, 8 mai 1906, p. 216.

Il s'agit d'un cas unique jusqu'ici d'association dans la plèvre du bacille de Koch et d'un bacille paratyphique.

Observation clinique. — Evolution un peu anormale d'une fièvre con-

tinue ayant duré une vingtaine de jours et donnant l'impression d'une dothiénentérie irrégulière : taches rosées, mais séro-réaction de Widal toujours négative (4 fois à diverses périodes). Pendant la convalescence, apparition d'une pleurésie bilatérale que l'on ponctionne et dont le malade guérit rapidement.

Recherches expérimentales. — a) *Nature tuberculeuse de la pleurésie.* Le séro-diagnostic tuberculeux fut nettement positif et démontra le premier la nature de l'affection. L'inoculation aux cobayes, avec tuberculisation, vint confirmer ce diagnostic. — b) *Présence d'un bacille paratyphique.* Les cultures du liquide pleural montrèrent, en outre, un bacille dont la morphologie et les caractères de coloration ressemblent à ceux du Bacille d'Eberth; dont les cultures se rapprochent du B. Coli; dont certaines réactions spéciales sont celles du B. Coli (réaction de Lakmusmolke) et d'autres celles du B. d'Eberth et des paratyphiques (neutralroth, lait, bouillon lactosé tournesolé); agglutination faible par le sérum d'Eberth, plus forte avec le sérum homologue.

Cette longue observation montre quelle est parfois la difficulté d'établir un diagnostic pathogénique ferme, même en unissant les recherches du laboratoire à celles de la clinique. La négligence d'une seule des investigations bactériologiques aurait faussé le diagnostic, soit en faveur de la tuberculose, soit en faveur de l'infection paratyphique.

---

76 — Epanchements hémorrhagiques multiples des séreuses d'origine tuberculeuse avec association du staphylocoque pyogène.

Province Médicale. — 22 février 1896.

Nous étudions : 1° Un cas de pleurésie et péritonite hémorrhagiques avec coexistence du staphylocoque pyogène et du bacille de Koch dans ces deux séreuses, au cours d'une cirrhose graisseuse tuberculeuse.

2° Les conditions génératrices des épanchements hémorrhagiques (maladies du foie, microbes hémorragipares, tuberculose).

3° La présence du *staphylocoque pyogène* comme *agent secondaire fréquent dans les pleurésies tuberculeuses.*

---

77. — Arthrite purulente suraiguë à pneumocoques (En collaboration avec M. Tournier).

Revue de Médecine. — 1897. N° 9, p. 681-692.

Etude d'ensemble sur tous les cas de ce genre; analyse clinique détaillée d'une observation personnelle, *isolement d'un pneumocoque très virulent, expériences sur la virulence du pneumocoque des arthrites, reproduction d'une hémarthrose expérimentale chez le lapin.*

Conclusions d'après ces données cliniques et bactériologiques :

1° Il y a lieu de décrire une *forme phlegmoneuse suraiguë* d'arthrite pneumococcique.

2° Au point de vue anatomo-pathologique il existe une forme d'ostéo-arthrite, avec lésions cartilagineuses et osseuses.

2° Importance de l'affaiblissement du terrain (syphilis dans notre cas) pour l'exaltation souvent constatée de la virulence du pneumocoque des arthrites.

---

78. — Variations dans la forme de la limite des épanchements pleuraux et, en particulier, de sa direction oblique, étudiée par l'examen radioscopique (En collaboration avec M. Barjon).

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp., 15 mars 1902, page III.

Examen de nombreux cas de pleurésies à la clinique de M. Bondet. Les données de la radioscopie peuvent indiquer :

1° la *qualité de l'épanchement* : nous distinguons les épanchements de 200 à 400 cc. (ligne horizontale ou concave bien au-dessous du hile) ; de 500 à 800 cc. (ligne brisée s'approchant du hile); de 1000 à 2000 cc. (ligne oblique de haut enbas et de dehors en dedans) ; de 2 à 4 litres (ligne presque verticale, oubien obscurité complète ;

2° la *mobilité de l'épanchement*, avec les changements de position du malade ;

3° les *variations de la ligne de niveau* ;

4° le *rétablissement des fonctions pulmonaires* (4 figures schématiques).

D. — CŒUR. — SANG. — POUMONS. — REINS

79. — Sur un cas d'anémie grave à type clinique pernicieux avec formule hématologique spéciale (En collaboration avec M. Barjon).

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 22 décembre 1903, p. 528.

Le cas dont il s'agit a été observé pendant plusieurs années et notamment de 1900 à 1903, avec des symptômes très curieux.

Diagnostic résumé : Hystérie ancienne à manifestations multiples. Ancienne tuberculose fibreuse du sommet droit avec induration actuelle. Syndrome actuel caractérisé par une anémie intense avec décoloration extrême des téguments donnant le type de l'anémie pernicieuse ; aveo troubles gastriques: anorexie, douleur, hypoacidité et hypochlorhydrie, pas d'hématémèse ; avec adynamie générale, hypoazoturie extrême; avec paraplégie spasmodique.

Si le type clinique est celui de l'anémie pernicieuse, le type hématologique en est bien différent : conservation du nombre des globules rouges, altération profonde de ces éléments ; poïkilocytose ; pas de globules nucléés ; diminution de la valeur globulaire ; légère hyperleucocytose avec augmentation des grands mononucléaires normaux du sang et diminuation des lymphocytes.

Nous discutons le diagnostic pathogénique de ce cas fort curieux, et éliminons la chlorose, le cancer, le mal de Bright, l'ulcus latent de l'estomac ou du duodénum. Ne trouvant comme lésion parallèle à cet état d'anémie que les lésions fibreuses du sommet, nous rattachons ce syndrome à la tuberculose fibreuse des poumons. Nous pensons qu'il s'agit d'une *anémie post-tuberculeuse*: les altérations globulaires et le trouble de fonctionnement des organes hématopoïétiques ont survécu à la lésion causale et ont continué à évoluer, une fois celle-ci à peu près cicatrisée, de même qu'une néphrite ou une myocardite post-infectieuse continuent à évoluer après la guérison de l'infection pathogénique.

---

80. — Péricardite avec volumineux épanchement et persistance des frottements jusqu'à la mort. Endocardite, pneumococcie, faux syndrôme, péritonéal (En collaboration avec M. Dumas).

Société Médic. des Hôpitaux de Lyon, 18 décembre 1906.

La malade présenta d'abord un syndrôme de fièvre typhoïde avec *perforation intestinale*; on fut même sur le point de faire la laparotomie; puis on découvrit une *péricardite avec frottements* intenses et bruit de va et vient; ces signes locaux de péricardite persistèrent jusqu'à la mort.

A l'autopsie: on ne trouve pas traces de lésion intestinale ni de péritonite; il s'agissait d'un faux syndrôme péritonéal. On constate une *péricardite hémorrhagique* avec fausses membranes et villosités très étendues, et un *épanchement considérable* (580 gr.).

Recherches bactériologiques.— Les cultures du sang, pendant la vie, et du liquide péricardique *post-mortem* montrèrent *l'origine pneumococcique* de l'infection; ce pneumocoque était très peu virulent pour le lapin.

Persistance des frottements.— Nous insistons sur la persistance des frottements péricardiques jusqu'à la fin, malgré l'épanchement volumineux. Nous rappelons quelques faits analogues publiés. La position de la malade (notre sujet était toujours ausculté couché), le fait certain que le cœur peut surnager et que l'épanchement demeure, dans ce cas, en arrière du cœur, enfin le volume des fausses membranes, sont les conditions de cette persistance des frottements. Il est utile d'insister sur l'importance clinique diagnostique de ces faits qui vont à l'encontre de certaines données classiques.

---

81 — Insuffisance tricuspidienne avec signes périphériques permanents et extrêmement accusés (pouls veineux parotidien). (En collaboration avec M. Bonoet).

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 24 février 1903, p. 105.

Observation d'insuffisance tricuspidienne remarquable par les points suivants:

1° Intensité et permanence des *phénomènes périphériques veineux* avec *vrai pouls veineux parotidien.*

2° Probabilités de la *nature organique* de l'insuffisance de l'orifice auriculo-ventriculaire droit, à cause de la constance des signes périphériques, et de la rudesse et de l'intensité du souffle asystolique tricuspidien.

Ce serait un cas à rapprocher des insuffisances organiques signalées par Potain, Chauffard, Merklen et dans la thèse de Gil.

---

82. — Broncho-pneumonie d'un poumon et abcès de l'autre causés par un même corps étranger de l'arbre respiratoire (épingle volumineuse). (En collaboration avec M. André).

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 6 janvier 1903, p. 6.

Observation intéressante de corps étranger des bronches très volumineux (épingle de 6cm de long à grosse tête de verre).

La tête de l'épingle obstruait les bronches de la partie inférieure du poumon gauche et détermina une broncho-pneumonie exactement localisée en ce point. La pointe de l'épingle, dirigée contre la paroi de la partie inférieure de la trachée venait, à chaque secousse de toux, piquer cette paroi, déterminer de vives douleurs, et finalement produisit un abcès du sommet du poumon droit par véritable inoculation directe (1 figure).

---

83. — Enchondrome primitif du poumon ayant amené la mort.

Société des Sciences Médicales de Lyon. — 9 janvier 1897.

Symptômes très curieux de crises asthmatiformes durant trois ans et finalement suivies de mort, chez un homme ne présentant pas d'autres lésions qu'un volumineux enchondrome primitif du poumon. Cette tumeur occupait le sommet gauche, était de la grosseur d'une orange, lourde, dure au toucher, comprimant une grosse branche de division de l'artère pulmonaire ; elle était constituée à la périphérie par des grains brillants gros comme des petits pois, serrés les uns contres les autres et à facettes multiples et au centre par un tissu homogène.

L'*examen histologique* révèle un *chondrome pur*. Pas de tumeur d'aucun organe.

Les crises asthmatiformes ont été dues vraisemblablement à des *phénomènes réflexes* par irritation des nerfs du poumon comprimés par la tumeur.

---

84. — Sur un cas de péri-aortite généralisée.

Province Médicale. — 9 et 16 juin 1894.

Il s'agit d'un cas observé pendant plusieurs mois et jusqu'à l'autopsie avec examen anatomo-pathologique.

Il existait une péri-aortite *extraordinairement developpée sur toute l'aorte*, de sa naissance à sa terminaison, aveo tunique externe sciéreuse, *épaisse de près d'un centimètre*, englobant les organes voisins et les filets nerveux. Rien aux coronaires.

A l'examen microscopique, les tuniques interne et moyenne sont saines, tout au plus un pen épaissies ; l'adventice est, au oontraire, constituée par une tunique de tissu conjonctif présentant cinq ou six fois son épaisseur normale ; les artérioles qu'on y rencontre sont le siège d'une péri-artérite intense.

Les syptômes consistaient en *crises douloureuses à forme d'angine de poitrine* au niveau de la région périoordiale, mais qui ont occupé successivement les membres supérieurs, les régions lombaires et abdominales, enfin les membres inférieurs, surtout *dans le domaine cutané du crural*. Ces crises survenaient sans cause apparente, procédaient par poussées durant plusieurs jours, souvent avec syncopes persistant plusieurs heures. Fièvre légère au moment des accès.

La péri-aortite aveo irritation directe des différents plexus nerveux rend bien compte de tous les phénomènes douloureux.

---

85. — **Pyonéphrose double calculeuse, avec calculs et distension des deux uretères.**

Société des Sciences Médicales de Lyon. — 5 juin 1895.

Observation de rein oalculeux où les deux reins et les deux uretères étaient distendus par d'énormes calouls, bien que les les symptômes fussent unilatéraux.

Ce qui fait l'intérêt du cas, c'est d'abord le siège et le volume extraordinaire des calculs et la difficulté de diagnostiquer l'état du rein opposé à oelui de l'opération, car il ne donnait pas de symptômes douloureux ni sécrétoires.

E. — TUBE DIGESTIF

86. — **Coexistence de deux cancers primitifs chez un même sujet. — Cancer de l'ampoule de Water** (En collaboration avec M. Lannois).

Revue de Médecine, 10 Avril 1894, p. 291-300.

L'intérêt de ce travail réside dans les deux points suivants :

1° La coexistence d'un carcinome primitif de l'œsophage (*épithélioma pavimenteux du type ectodermique corné*) et d'un autre cancer, également primitif (*épithélioma cylindrique*), de l'ampoule de Water. Les faits de ce genre sont très rares ; c'était le onzième cas probant, tout au plus, publié à cette époque (Voir : L. Bard : Coexistence de deux cancers primitifs chez le même sujet. *Archiv. gén. de Méd.* 1892, I, p. 541), la

plupart des observations analogues étant, le plus souvent, sujettes à caution.

2° L'évolution du *cancer de l'ampoule de Water*, qui avait été *absolument latent pendant la vie*. Il s'agissait, en effet, d'une tumeur peu volumineuse, molle, laissant le *canal cholédoque absolument libre et même dilaté*, bien qu'elle l'entourât complètement à son embouchure. Critiquant les faits et les conclusions de la thèse de Busson (sur le cancer de l'ampoule de Water) *nous montrions la possibilité de l'absence du* ***synarome ictère dans le cancer de l'ampoule de Water.***

---

87. — Etomac biloculaire. — Gastroplastie.

Société des Sciences Médicales de Lyon. — 31 juillet 1895.

Il s'agissait d'une malade arrivée à la cachexie par intolérance gastrique complète à la suite d'une biloculation cicatricielle de l'estomac.

(Voir thèse de Perret, Lyon 1895-1896).

Résultat opératoire et fonctionnel remarquable de la gastroplastie pratiquée par M. Jaboulay.

C'était le troisième cas publié avec diagnostic clinique, opération et guérison parfaite.

---

88 — Gastro-entéro anastomose pour cancer du pylore, modifications parallèles de quelques symptômes (état du sang, urée, appétit).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 24 février 1903.

Cas présenté par notre interne, M. André. Après l'opération, pas d'acide chlorhydrique, augmentation de l'urée quotidienne, augmentation du nombre des globules rouges; diminution, au contraire, du nombre des globules blancs qui reviennent à la normale; le tout coïncidant avec un retour de l'appétit et un relèvement de l'état général malgré une extension manifeste de la tumeur.

F.—MALADIES CUTANÉES—CHAMPIGNONS PATHOGÈNES

89. — Inoculabilité à l'animal du Microsporum Audouini.

Société de Biologie. — 13 juin 1896.

Nous avons, le premier, prouvé que les cultures de ce parasite peuvent être inoculées à l'animal (cheval, lapin, cobaye) et reproduire chez lui une mycodermie très bénigne.

Grande importance au point de vue de l'origine animale de la tondante rebelle et de sa prophylaxie chez l'enfant.

90. — Sur une affection parasitaire du cuir chevelu des nègres sénégalais.

Congrès de Dermatologie. — Lyon, 1894.
Société des Sciences Médicales de Lyon. — 1895.

91 — Etude clinique et expérimentale sur quelques cas nouveaux de teignes exotiques.

Archives de Médecine expérimentale. — Novembre 1896.

Ces travaux présentent surtout les points originaux suivants :

a) Etude statistique et clinique sur les maladies parasitaires du cuir chevelu des nègres sénégalais, et la distribution géographique des différentes espèces de tricophytons.

c) Etude spéciale de deux types nouveaux de lésions parasitaires du cuir chevelu, avec *isolement, cultures et inoculation à l'animal de champignons pathogènes spéciaux.*

Dans le premier cas : *trycophyton endothrix, à cultures blanches* sur gélose maltosée, mais *polymorphes et polychrômes selon la température.* Dans le second cas, l'agent pathogène est un *champignon spécial, non encore décrit, endothrix sous forme exclusivement mycélienne dans le cheveu, à cultures blanches cupuliformes sur gélose maltosée.*

Nous mettons, en outre, en évidence les *grandes variations de forme et de couleur de culture des trycophytons selon la température.*

G. — THÉRAPEUTIQUE — DIVERS

92. — Néphrite syphilitique précoce et grave guérie par le traitement mercuriel malgré une période d'intoxication (En collaboration avec M. Cade).

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 28 juin 1904, p. 281.

Le résultat heureux de notre conduite thérapeutique dans ce cas montre que, dans la néphrite syphilitique, il faut ne pas hésiter à instituer, maintenir et à reprendre au besoin la médication mercurielle.

Cette observation souleva, à la Société médicale des hôpitaux, une discussion intéressante où nous continuâmes à soutenir le traitement mercuriel énergique dans la néphrite syphilitique secondaire précoce.

93. — Guérison d'une ascite dans un cas da cirrhosa hypertrophique par la cure de déchloruration,

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp., 26 janvier 1904, p. 48.

Cetta ascita menaçait la vie du sujet atteint d'une cirrhoee hypertrophique et avait nécessité deux ponotions d'urgence à 25 jours d'intarvalles. La guérison fut obtenua par la seule influence du régime déchloruré méthoque aussitôt après une ponotion ; l'ascite ne reparut pas, les œdèmes disparurant et le malade eut une polyurie qui élimina 11 kilogrammes de liquides. Les tissus eux-mêmes furent ainsi déshydatés, et la peau du malade devint séobe, ruguause, avac desquamation farineuse au lieu d'étre molle par infiltration interstitielle. Tout ceoi était bian dû à la déchloruration ; oar, en 15 jours, le malade élimina 35 litres d'urines et 130 grammes de Naol, alors que son régime ne lui fournissait qua 4 grammes de Naol par jour.

La oure de déchloruration dans les ascites paraît être efficace surtout ai on l'applique immédiatement après une ponotion.

---

94. — Deux cas d'accidants poat-sérothérapiquea d'apparence grave.

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 29 nov. 1904, p. 368.

Observations détaillées d'acoidents post-sérothérapiques l'un à la euite de trois injections de sérum antidiphtérique, l'autre apréa una seule injeotion préventive de sérum antitétanique. Dans le dernier oas la raideur douloureuse das membres et le trismus auraient pu faire oroira à un oas da tétanos.

Le plus souvent les injaotions de eérum sont inoffenelvee : eur 45 enfants inoculés préventivement à l'asile Perret, avec du sérum antidiphtériqua noue n'avone au que 11 % d'éruptions trèa bénignes sane fièvre ni albumine.

95.— Transmission da la substanca agglutinants par l'allaitement (En collabo ration avec M. Cade.

Lyon Médical, 2 septembre 1899.

Etuda d'un cas où le passage de la substance agglutinante pour le b. d'Eberth existait dans le sang et le lait de la nourrice et avait passé dans le sang de l'enfant. Les mensurations indiquaient les proportions suivantes :

	Pouvoir agglutinant
Sang de la nourrioe	200
Lait	30
Sang de l'enfant	10

C'est un des rares oas de transmission : on a oru pendant quelque tempe qua la substanoa agglutinanta na pouvait franohir la muquause intestinale·

On voit par les mensurations que la plus grande partie de la substance agglutinante est arrêtée d'abord par la glande mammaire et une autre partie par la muqueuse intestinale.

---

96. — La mortalité des typhiques à l'Hôtel-Dieu.

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 27 mars 1906, p. 160.

Notre statistique, recueillie à l'Hôtel-Dieu, porte sur 86 cas de fièvre typhoïde chez des adultes traités par les bains froids pendant les 4 années 1896 à 1899.

La mortalité globale a été extrêmement élevée : 29,5 0/0 de mortalité chez les hommes et 16 0/0 seulement chez les femmes. Nous expliquons ces chiffres de mortalité par la mauvaise installation et le manque d'éducation technique des infirmiers dans les salles d'hommes à l'Hôtel-Dieu ; et aussi par l'encombrement des salles en cas d'épidémie.

Nous proposons à la Société des vœux sur l'amélioration du personnel, du matériel et l'installation de *services spéciaux* pour les typhiques.

---

97. — La greffe des capsules surrénales dans la maladie d'Addison.

Congrès de Médecine interne. — Montpellier, 1898.

Nous rapportons trois cas lyonnais de greffe de capsules surrénales de chien chez des addisonniens, dont une *observation complète inédite* (opération faite par M. Jaboulay).

Dans les trois cas, le résultat fut désastreux. Dans notre observation, la malade mourut en 24 heures avec une *hyperthermie formidable*, du collapsus cardiaque, et tous les signes d'une *intoxication suraiguë*, sans infection de la plaie. Il est donc formellement contre-indiqué de tenter ce mode de traitement, tout au moins en se servant de capsules de chien.

Nous tentons, en effet, une *explication pathogénique* de ces accidents en rappelant les expériences de Dubois sur la toxicité comparée des capsules surrénales des différentes espèces ; celles du chien, sont au premier rang. En insérant sous la peau d'un addisonien une capsule surrénale de chien on lui fait absorber un produit d'autant plus toxique que ses capsules surrénales, et souvent ses autres glandes éliminatrices, ne fonctionnent plus.

---

98. — De l'empoisonnement par la nitro-benzine.

Province Médicale. — 11 septembre 1897.

Etude des symptômes de cet empoisonnement par ingestion, à propos d'un cas suivi de guérison après une *période de coma* ayant duré 10 heures avec *asphyxie et cyanose intense*. Analyse des urines.

Importance du *diagnostic de cette intoxication* avec celle par les dérivés de l'acide prussique (même odeur dans les deux cas).

Conséquences prophylactiques pour l'emploi de la nitro-benzine employée par les parfumeurs et pour la fabrication de l'aniline.

TROISIÈME PARTIE

BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE ET APPLIQUÉE

Nous avons groupé ici nos études de bactériologie, soit générales, soit appliquées au diagnostic.

Elles concernent principalement les bacilles de la tuberculose et les autres acido-résistants : *variabilité, saprophytisme, virulence, agglutinabilité* et *pouvoir agglutinogène* : *diagnostic* dans les lésions ou les excreta des malades.

A. — VARIABILITÉ DU BACILLE DE KOCH. BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS

99. — **Les bacilles acido-résistants du beurre, du lait et de la nature comparés au bacille de Koch.** (En collaboration avec M. Potet).
Arch. de Méd. expérim. et d'anat. pathol. — Janvier 1903.

100. — **Les bacilles acido-résistants. Saprophytisme du bacille de Koch.**
Congrès de la Tuberculose. — Paris, octobre, 1905.

Nous avons été un des premiers en France à étudier méthodiquement les bacilles appelés en Allemagne « *saurefest* », puis improprement en France « acidophiles » ; nous leur avons donné le nom de *bacilles acido-résistants* » qui est devenu classique. Ils présentent avec le bacille de Koch le caractère commun de résister à la décoloration par les acides après coloration élective (méthode de Ziehl par exemple.

Ils se séparent du bacille de Koch surtout par leur grande vitalité et, les caractères de leurs cultures qui se développent avec exubérance, souvent très chromogènes sur presque tous les milieux et à des températures fort

variables. Jusqu'ici on ne leur reconnait pas un pouvoir tuberculigène spontané ; mais leur inoculation avec certains artifices peut déterminer des tubercules (101).

Comme on les rencontre fréquemment dans *la nature* (dans le lait, le beurre, dans la terre, sur le foin; et même *chez l'homme et les animaux* (sécrétions diverses, smegma, produits pathologiques tels que ceux de gangrène pulmonaire) ils peuvent souvent être confondus avec le bacille de Koch et causer des erreurs de diagnostic.

Nous avons montré qu'aucun caractère ne les sépare absolument du bacille de Koch si on cultive celui-ci en cultures homogènes (suivant le procédé de M. Arloing): on arrive dans ces conditions à donner au bacille de Koch des propriétés si différentes de celles qui lui sont ordinaires (végétabilité depuis + 25°; rapidité de développement; perte de l'acido-résistance; perte de la virulence et du pouvoir tuberculigène) qu'il se rapproche ainsi de la plupart des acido-résistants saprophytes.

La transformation, la plus troublante porte sur la virulence : d'une part nous avons pu enlever au bacille de Koch par son développement en culture homogènes la propriété de former des tubercules ; d'autres part certains acido-résistants sont tuberculigènes par certains artifices d'inoculations.

Nous avons serré de près la question de *saprophytisme du bacille de Koch* : les bacilles acido-résistants de la nature ne sont-ils pas des formes saprophytes du bacille de Koch ? Nous avons montré qu'on ne peut conclure affirmativement, mais que bien des barrières se sont abaissées entre eux, et qu'il est en tout cas impossible de prouver le contraire.

Nos expériences ont porté sur *18 bacilles acido-résistants différents.*

101. — **Lésions tuberculiformes causées par l'inoculation chez le chien par voie sous-cutanée du bacille acido-résistant du beurre de Binot.** (En collaboration avec M. Descos).

Société de Biologie.— Décembre 1902,

Avec ce b. acido-résistant nous avons obtenu chez le chien, par voie sous cutanée, des lésions pulmonaires nodulaires macroscopiquement tuberculiformes, avec même une petite cavernule. Mais il n'y avait pas de cellule géante, ni de follicule tout à fait typique.

102 — **Influence de la glycérine sur le pouvoir chromogène des bacilles acido-résistants.**

Société de Biologie. – 1906.

Etude sur 16 bacilles acido-résistant montrant que la présence de glycérine dans les cultures sur pommes de terre développe la propriété chromogène (présentation au Congrès de la tuberculose en 1905).

03. — Cultures liquides homogènes et mobilité des bacilles acido-résistants.
(En collaboration avec M. Descos).

Société de Biologie. — 29 novembre 1902.

Nous sommes parvenus à faire pousser les bacilles acido-résistants à l'état homogène dans les milieux liquides en les agitant continuellement comme pour le bacille de Koch homogène); mais si on laisse quelques jours les cultures au repos, elles se remettent à pousser en voiles et grumeaux.

---

104. — De l'agglutination des cultures homogènee des bacilles acidophiles.
(En collaboration avec M. Descos).

Journal de Physiol. et Pathol. gén. — Novembre 1902.
Société de Biologie. — 29 novembre 1902.

Après avoir inoculé des chiens, les uns avec lee bacilles acido-résistants les autres aveo des oultures homogènes de bacille de Koch, nous avons recueilli leur sérum que nous avons fait agir sur toutes ces cultures (acido-résistants et bacilles de Koch).

Les *bacilles acido-résistants* diffèrent à ce point de vue du bacille de Koch par ce double fait qu'ils *ne sont pas agglutinables* (soit par le sérum homologue, soit par le sérum tuberculeux), *ni agglutinogènes*, (c'est-à-dire que le sérum des animaux infeotés par eux n'est pas, ou peu, agglutinant pour le bacille de Koch).

---

105. — Transformation du bacille de Koch d'origine humaine en une variété possédant la plupart des caractèree du bacille de la tuberculose aviaire.
(En collaboration avec M. S. Arloing).

Congrès International de Médecine. — Paris, 1900.

Par le simple fait de forcer le bacille de la tuberculose humaine à végéter en bouillon à l'état homogène, on arrive à lui communiquer tous les caractères classiques que l'on reconnaît au bacille aviaire : plus grande végétabilité ; cultures plus grasses, plus humides, grand affaiblissement de la virulenoe.

Ces faits sont d'un grand intérêt pour la question de la variabilité des espèces microbiennes.

---

106. — Agglutination comparée des cultures homogènes de tuberculose humaine et bovine par les sérums obtenus en inoculant de ces cultures.
(En collaboration avec M. S. Arloing).

Société de Biologie. — 12 mars 1904.

107. — Agglutinabilité et pourvoir agglutinogène des culturas liquides de tuberculose aviaire (En collaboration avec M. Nicolas).

Société de Biologie. — 1904.

Ces expériences avaient pour but de chercher les analogies ou les différences entre les différents bacilles de la tuberculose.

1° Une culture homogéne de tuberculose bovine s'est montrée aussi agglutinable et aussi agglutinogène que la meilleure à ce point de vue de nos tuberouloses humaines homogènes.

2° Deux cultures aviaires ne se sont qu'incomplètement adaplées aux cultures liquides homogènes, et n'ont jamais pu être agglutinées, soit par les sérums homologues (aviaires), soit par les sérums tuberoulaux (humains ou bovins); leur inooulation à l'animal a déterminé le pouvoir agglutinant pour la tuberculose homogène.

---

108. — Variations de l'agglutination dea bacilles de la tuberculose. (En collaboration avec M. S. Arloing).

. — **1er Mémoire. — Agglutination des cultures d'origines diverses (bumaina, bovina, aviaire), par les sérums des bommes ou des bovidéa tuberculeux.**

Revue de la Tuberculose — Juin 1904.

109. — 2e Mémoira. — Agglutinabilité et pouvoir agglutinogèna dea différentstypaa de bacillas tuberculaux en cultures bomogènes.

Revue de la Tuberculose. — Octobre 1904.

Cette très longue et très minutieuse étude peut se résumer en quelques mots :

1° L'*agglutinabilité* estune propriété contingente desoultures homogènes de B. de Koch ; elle exista chez certaines cultures et pas chez d'autres, sans rapport avac les origines. Nous avons vu une culture humaina très agglutinable perdre ensuite oette propriété.

2° Les oultures agglutinables sont agglutinées par tous les sérums tuberculeux (agglutinants) quelle que soit l'origine des cultures ou des sérums. Ainsi, le bacille bovin est agglutiné par les sérums humains ou bovins et réciproquement.

3° Le *pouvoir agglutinogène* appartient à toutes les cultures homogènes (humaine, bovine, aviaire), et paraît plus constant que l'agglutinabilité que nous avons vu pouvoir manquer.

4° Par conséquent, l'absence d'agglutinabilité n'est pas un caractère qui permette de séparar les différents types de bacilles; au contraire, la présenca du pouvoir agglutinogène est un caraotèra qui semhla justifier leur rapprochement.

B. — TECHNIQUE ET DIAGNOSTIC

110. — Les bacilles acido-résistants et le diagnostic de la tuberculose.
Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 12 janvier 1904, p. 4.

Etude pratique des bacilles étudiés plus haut, pour mettre en garde contre les erreurs de diagnostic causées par ces bacilles que l'on peut confondre avec le B. de Koch.

---

111. — Le bacille du smegma et le diagnostic du bacille de Koch dans les urines.

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 9 janvier 1906, p. 5.

Précisément le B. du Smegma, s'il est rencontré dans les dépôts urinaires, peut être confondu à l'examen microsoopique avec le B. de Koch. Nous indiquons les précautions à prendre pour éviter cette erreur; le critérium décisif est l'inoculation au cobaye.

---

112. — Recherche du bacille de Koch dans les selles. (En collaboration avec M. Mandoul).

Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 6 décembre 1904, p. 401.

Même intérêt de la question que pour les urines. Une autre cause d'erreur réside dans la déglutition de ses crachats par le tuberculeux; il est difficile, si le malade crache, d'affirmer l'origine des bacilles des selles.

---

113. — Action du refroidissement par l'air liquide sur les sérums agglutinants et les cultures agglutinables. (En collaboration avec MM. Chanoz et Doyon).

Soc. de Biologie. — Août 1900.

Les expériences faites avec nos cultures de bacille d'Eberth et un sérum agglutinant montrèrent que ni l'action agglutinante du sérum, ni l'agglutinabilité de la culture ne sont détruites ni modifiées par une température de — 180°

---

114. — Action de rayons solaires sur la substance agglutinante des sérums.
Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 3 mai 1904, p. 190.

Les rayons solaires et même la lumière diffuse combinée à l'action de l'oxygène, détruisent la substance agglutinante.

115. — Agitateur électrique pour obtenir et entretenir les cultures liquides homogènes.

Journ. de Phys. et Pathol. générale. — 3 mai 1903.
Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 3 mars 1903, p. 131.

Nous avons fait établir une machine agitatrice, supportant des ballons de culture et destinée à remplacer l'agitation manuelle et à obtenir un brassage continu des cultures à rendre ou entretenir homogènes.

---

116. — Recherche du bacille d'Eberth dans les selles par le procédé d'Elsner.
Société de Biologie. — 27 juin 1896.

117. — La méthode d'Elsner.

Société des Sciences Médicales de Lyon. — 9 mars 1896.

Nous avons montré, par de minutieuses recherches sur les selles de 20 malades, qu'en définitive *la méthode d'Elsner constitue seulement un procédé de laboratoire long et délicat pour l'isolement du bacille d'Eberth, et non une méthode rapide de diagnostic pratique de la fièvre typhoïde.*

APPENDICE

Articles, travaux divers

118. — **Le séro-diagnostic en Belgique.**
Province Médicale. — 1898.
Etude bibliographique.

119. — **Cancer et tuberculose** (A propos du livre de M. Claude sur ce sujet).
Province Médicale. — 1900.

120. — **Analyses diverses.**
In *Presse Médicale.* — (1897-1900).
Journal de Physiologie et Pathologie générale. — 1900-1907.

121. — **La lutte anti-tuberculeuse à Lyon.**
Rapport au Congrès de l'Alliance d'Hygiène sociale. — Lyon, 1907.

122. — **Physiologie spéciale de l'Alpiniste.**
(Article pour le *Manuel de l'Alpinisme*).

123. — **Prophylaxie de la tuberculose aux Etats-Unis.**
Lyon Médical. — 1904, t. II, p. 844.

124. — **A propos du Congrès de Londres sur la tuberculose.**
Lyon Médical. — 1901, t. II, p. 233.

125. — **La conférence internationale de Berlin contre la tuberculose.**
Lyon Médical. — 1902, t. II, p. 691.

THÈSES

où sont insérées une partie de nos recherches et faites sous notre direction

A. — Fièvre typhoïde.

Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.
DIME Th. Lyon, 1896.

Du céréhro-typhus.
AUDEMARD. Th. Lyon, 1898.

Nouvelles ohservations de courhes agglutinantes chez les typhiques.
DUMAINE. Th. Lyon, 1899.

Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde dans les hôpitaux pendant un an.
BERNE. Th. Lyon, 1899.

De la leucocytose dans la fièvre typhoïde.
BARBARROUX. Th. Lyon, 1900.

Le séro-diagnostic dans la fièvre typhoïde et l'emharras gastrique.
ROCHETTE. Th. Lyon, 1901.

B. — Néphrites.

Quelques procédés d'exploration de la perméahilité rénale.
MIORCEC. Th. Lyon, 1902.

Nouvelles recherches sur la perméahilité rénale dans les néphrites.
JOUFFRAY. Th. Lyon, 1903.

La chlorurie dans les néphrites.
RAYNAUD. Th. Lyon, 1904.

Traitement de la néphrite syphilitique secondaire.
BERTHEZENNE. Th. Lyon, 1905.

Iodure de potassium et néphrites.
SATTE. Th. Lyon, 1905.

C. — Pleurésies.

Séro-diagnostic des pleurésies.
Feitu. Th. Lyon, 1900.

Tuberculose traumatique de la plèvre.
Hugues. Th. Lyon, 1901.

Pleurésie tuberculeuse expérimentale chez le chien.
Lhomme. Th. Lyon, 1902.

Déterminations pleurales au cours du mal de Bright.
Brisson. Th. Lyon, 1902.

Du syndrôme urinaire dans la pleurésie avec épanchement.
J. Nicolas. Th. Lyon, 1904.

Séro-diagnostic et séro-pronostic dans la pleurésie tuberculeuse.
Grillot. Th. Lyon, 1904.

Recherche de la quantité de l'épanchement dans les pleurésies tuberculeuses.
Pallasse. Th. Lyon, 1905.

D. — Tuberculose.

Séro-diagnostic de la tuberculose.
Clément. Th. Lyon, 1900.

Séro-diagnostic de la tuberculose chez les enfants.
Descos Th. Lyon, 1902.

Les Tuberculines.
Weigert. Th. Lyon, 1902.

Rhumastime articulaire aigu tuberculeux ou chez les tuberculeux.
Géniaux. Th. Lyon, 1902.

Rapports de la tuberculose avec le rhumatisme chronique déformant.
Pouly: Th. Lyon, 1902.

De l'étiologie ou rétrécissement mitral pur.
Crémadells. Th. Lyon, 1903.

Variations de l'agglutination des bacilles de la tuberculose.
Berthelon. Th. Lyon, 1904.

Etude sur la fréquence de la tuberculose latente.
Balme. Th. Lyon, 1904.

De la tuberculose dans l'étiologie de la sciatique.
Cellerier. Th. Lyon, 1904.

Etude du sang chez les lupiques.
Pégeot. Th. Lyon, 1905.

Bacilles de Koch dans le sang.
Gary. Th. Lyon, 1905.

E. — Système nerveux et divers.

Maladie de Landry.
Muzard. Th. Lyon, 1899.

Mutisme et aphasie hystérique.
Saupiquet. Th. Lyon, 1904.

De la leucocytose dans l'immunisation par la toxine diphtérique.
Prat. Th. Lyon, 1900.

De la lèpre.
Rovery. Th. Lyon, 1905.

Les bactéries dites acidophiles.
Potet. Th. Lyon, 1902.

Coloration et décoloration des bacilles acido-résistants.
Cazottes. Th. Lyon, 1904.

La cure de déchloruration dans les ascites.
Roure. Th. Lyon, 1903.

QUATRIÈME PARTIE

TRAVAUX DE 1907 A 1910

Cette partie est, en somme, un appendice à l'exposé de nos travaux fait en 1907, et que l'on trouvera dans les trois premières parties.

Nous exposerons donc ici la suite de nos travaux de 1907 à 1910, suivant les divisions suivantes :

CHAPITRE I. — *Travaux didactiques de pathologie générale.*

CHAPITRE II. — *Séro-diagnostic et séro-pronostic des maladies.*

CHAPITRE III. — *Etudes sur les épanchements des séreuses.*

CHAPITRE IV. — *Etudes cliniques.*

CHAPITRE V. — *Travaux divers.*

Ces études ne sont le plus souvent que la continuation ou le développement logique de celles résumées dans les trois premières parties ; en tout cas, elles sont toujours inspirées des mêmes idées directrices, si bien que certains de ces travaux et leurs conclusions ont déjà pour eux la consécration du temps et ont été poursuivis depuis quatorze ans dans leur démonstration et leurs développements (séro-pronostic des maladies, séro-diagnostic de la tuberculose, propriétés humorales des séreuses, etc.).

CHAPITRE I

Travaux didactiques de Pathologie générale

126. — Précis de Pathologie générale (2e édition).

Collection Testut, chez Doin, 1910. — 1.142 pages, 120 figures.

Le succès rapide de notre première édition est venu montrer combien nous avions eu raison d'ordonner ce Précis sur un plan tout à fait nouveau, en consacrant toute une moitié du livre à la « *Physiologie pathologique générale* », partie toute nouvelle et absente des précis antérieurs. Aussi, avons-nous continué à développer tout spécialement cette partie. Les articles suivants : *Glycosuries non diabétiques*, *ictères hémolytiques*, *origine des cellules inflammatoires*, *opsonines*, *réaction de fixation*, ont été remaniés ou faits à nouveau.

Un chapitre complètement neuf, très étendu, a été consacré à l'étude de l'*Anaphylaxie*.

---

127. — L'Anaphylaxie.

In *Nouveau Traité de Pathologie générale*. Masson, édit.
Articles de 30 pages (sous presse).

Jusqu'ici, aucune monographie complète n'a été consacrée à l'étude de l'anaphylaxie. Cet état inverse de l'immunité a cependant inspiré plus de 200 mémoires, ces quatre ou cinq dernières années.

Ayant apporté, dès 1897 et 1900 (Voir Nos 41 et 42), une contribution personnelle à la découverte des premiers faits connus d'anaphylaxie, nous développons d'abord un historique de la question, montrant que c'est l'école lyonnaise (Arloing, J. Courmont, P. Courmont), qui a découvert et a décrit très en détail les premiers faits d'anaphylaxie avec les toxines microbiennes (J. Courmont), les sérums d'animaux (S. Arloing et J. Courmont), de malades (sérum favorisant des typhiques, P. Courmont) ou de pleurésies (Paul **Courmont**).

Nous étudions ensuite successivement : les faits expérimentaux les plus

importants d'anaphylaxie ; le mécanisme pathogénique et les théories ; les applications de ces données à la médecine.

Voici les divisions principales de cet article :

I. *Généralités.* Définition ; historique.

II. *Expériences principales sur l'anaphylaxie.* Expériences de Ch. Richet (avec les poisons d'origine animale, avec les alcaloïdes) ; anaphylaxie par les sérums, par les toxines et cultures microbiennes, par diverses substances.

III. *Pathogénie.* Rapports avec l'immunité, avec les agressines.

IV. *Applications à la pathologie humaine.* Accidents dûs aux sérums ; intoxications alimentaires ; anaphylaxie dans la tuberculose et les maladies ; anaphylaxie et vaccine ; phase anaphylactique des maladies ; explication de l'incubation, des idiosyncrasies.

---

128. — Anurie et Polyurie.

Province Médicale, 25 janvier 1908.

---

129. — Les différents modes de l'hérédité et l'hérédité pathologique.

Province Médicale, 4 juillet 1908.

Articles de pathologie générale sur ces sujets.

CHAPITRE II

Séro-diagnostic et séro-pronostic des maladies

Nous avons poursuivi nos études sur ce sujet, commencées dès 1896 (voir pages 17 à 29) et développé, par la suite de nos observations cliniques, notre conception du *séro-pronostic :* pronostic basé sur l'étude des propriétés humorales dans les maladies.

A. — FIÈVRE TYPHOIDE

130. — Le séro-pronostic de la fièvre typhoïde, de 1896 à 1910.

Article pour le Livre jubilaire du Professeur Teissier (1910).

Nous reprenons ici le développement de notre idée du séro-pronostic de la fièvre typhoïde depuis notre première communication en 1896 jusqu'à l'année 1910.

Nos travaux personnels, ceux de nos élèves, ceux de nombreux savants étrangers, sont venus confirmer notre théorie et ses applications pratiques (travaux de Tchistowitch et Epiphanoff, Ferré et Antony, Etienne, Artaud et Barjon, Pelon, Bormans, Pané, Berne, Dumaine, etc.).

Nous trouvons là une nouvelle base à nos conclusions de 1897 et 1900.

B. — TUBERCULOSE

L'étude clinique du pouvoir agglutinant du sérum des tuberculeux nous a montré de plus en plus l'utilité de déterminer, mesurer cette propriété humorale non seulement au point de vue diagnostique, mais peut-être surtout aux points de vue pronostique et thérapeutique.

130. — The agglutinating Power of the blood serum of tuberculous patients. — Serum diagnosis, serum prognosis.

Rapport au *Congrès International de la Tuberculose, Washington*, 1908. C. R. vol. I, 528.
Archives of Internal medecine, March 1909.

---

131. — Le Séro-diagnostic de la Tuberculose.

Union Médicale du Canada, novembre 1904.

Ces travaux ont été publiés en Amérique, développant la suite de nos recherches depuis 10 ans ; les conclusions auxquelles nous arrivons confirment celles que nous avons exposées plus haut (pages 30 à 38).

---

132. — Séro et ophtalmo-réactions comparées chez le vieillard (En collaboration avec MM. F. Arloing et Bérard).

Société Médicale des Hôpitaux, Lyon 11 mai 1909.
Lyon Médical, 20 juin 1909.

De l'étude clinique de 42 cas, de notre service du Perron, dont 15 avec autopsie, et plusieurs avec inoculation au cobaye, il ressort ceci :

1° Chez les vieillards d'un hospice d'incurables pris au hasard la séro-réaction a été positive 66 %, et l'oculo-réaction 66 %. Les deux réactions ont été concordantes dans 54,9 % des cas ; positives toutes deux dans 45 % des cas ; négatives toutes deux dans 9,5 % des cas. Les deux réactions ont été discordantes 45 fois % ; la séro-réaction seule positive dans 21 %, et l'oculo-réaction seule positive dans 24 % des cas.

2° L'oculo-réaction n'indique pas toujours, pas plus que la séro-réaction, une tuberculose en activité ; *elle peut être positive en l'absence de toute lésion de tuberculose active* recherchée, soit par la clinique, soit par l'autopsie, soit même par l'inoculation des organes.

3° Les incidents désagréables ou les accidents oculaires sont encore plus à redouter chez le vieillard que chez l'adulte ; l'oculo-réaction est donc très souvent contre-indiquée surtout chez le vieillard, et en particulier en cas de rougeur chronique de la conjonctive palpébrale, sans parler des lésions du globe de l'œil.

4° L'indication diagnostique la plus importante est fournie par la concordance des deux réactions négatives ; elle permet d'éliminer presqu'à coup sûr toute tuberculose.

5° La concordance des deux réactions lorsqu'elles sont positives indique une tuberculose active ou récemment guérie.

6° Lorsqu'il y a discordance entre les réactions, l'interprétation est plus délicate. La séro-réaction, seule positive, avec oculo-réaction négative indique ordinairement une tuberculose cicatricielle et qui a cessé d'évoluer. L'oculo-réaction seule positive, avec séro-réaction négative, indique parfois un de ces cas de tuberculose grave, cachectique, dans lesquels la réaction agglutinante n'existe ordinairement pas ou a disparu. S'il n'y a

pas de présomption clinique d'un pareil cas, l'oculo-réaction seule positive n'a pas grande valeur comme nous l'avons vu plus haut.

7° L'oculo-réaction, passible de bien des critiques, soit dans son application, soit dans son interprétation, surtout chez le vieillard, prendra une plus grande valeur si on ne l'emploie que dans les cas indiqués par la clinique et combinée au séro-diagnostic.

---

133. — Valeur comparée de la séro-agglutination et des réactions à la tuberculine dans le diagnostic et le pronostic de la tuberculose (En collaboration avec M. S. Arloing).

Conférence Internationale de la Tuberculose, Copenhague, août 1909.
Congrès de l'Avancement des Sciences, Lille, août 1909.
Presse Médicale, 11 septembre 1909.

---

134. — Comparaison de la séro-agglutination et des réactions à la tuberculine.

Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen, 1910.

135. — Comparaison du séro-diagnostic et de l'ophtalmo-réaction.

Communication à l'Académie de Médecine de New-York, oct. 1908.

De 1908 à 1910, nous avons étudié comparativement soit d'après les statistiques des auteurs, soit d'après nos observations personnelles sur les malades, la séro-agglutination et les réactions à la tuberculine (sous-cuti, cuti ou oculo-réactions), au sujet desquelles d'innombrables publications venaient encombrer la littérature médicale.

Nos conclusions ont été les suivantes .

1° Pour comparer utilement les résultats obtenus avec toutes ces méthodes, il faut prendre ceux des statistiques étendues et bien faites et non pas quelques résultats isolés. En effet, des causes d'erreur identiques pour tous ces procédés viennent souvent fausser les observations portant sur un petit nombre de cas. C'est pour cela que chaque méthode a trouvé des détracteurs dont l'expérience était souvent insuffisante.

2° *Concordance des méthodes sur beaucoup de points.* — Au contraire, l'étude soigneuse des faits et des statistiques étendues montre la concordance de ces méthodes sur beaucoup de points.

a) *Chez les tuberculeux* pris en bloc, la séro-agglutination donne 84 p. 100 de résultats positifs, l'oculo-réaction 80 p. 100, la cuti-réaction 67 p. 100 et la sous-cuti 91 p. 100.

b) *Chez les tuberculeux avancés*, toutes ces réactions sont au contraire très fréquemment négatives.

c) Chez les *suspects de tuberculose*, les divergences sont un peu plus grandes parce que le terme de « suspect » ne correspond pas toujours à la même catégorie de sujets suivant les auteurs. Cependant, on trouve, en moyenne, comme résultats positifs : 82 p. 100 avec la cuti-réaction, 67 p. 100

avec le séro-diagnostic, 60 p. 100 avec l'oculo-réaction, 57 p. 100 avec la sous-cuti-réaction (Frœnkel).

d) Chez les malades non cliniquement tuberculeux, les chiffres de tuberculose latente fournis par le séro-diagnostic (37 p. 100), la cuti-réaction (33 à 50 p. 100) et la sous-cuti-réaction (45,7 p. 100) sont fort voisins. Ceux, au contraire, fournis par l'oculo-réaction sont très divergents entre eux (14,1 p. 100 pour Baldwin, 18,2 p. 100 pour Stadelman et Wolf-Eissner, 38 p. 100 pour Letulle, 50 p. 100 pour Schenk et Seifert).

e) Chez les typhiques, il est curieux de trouver un très grand nombre de réactions positives, soit avec la séro-réaction, soit avec l'oculo-réaction (Cohn, Vallardi, F. Arloing, J. Courmont, Lévy).

f) Chez les sujets sains en apparence, les résultats des méthodes en question se séparent en deux groupes : d'une part, la sous-cuti et la cuti-réaction donnent au moins 50 p. 100 de résultats positifs, d'autre part l'oculo et la séro-réaction donnent des chiffres très voisins (17,7 et 23 p. 100).

g) En résumé, d'après ces résultats généraux, c'est la séro-agglutination et l'oculo-réaction qui donnent les résultats les plus concordants ; la cuti et la sous-cuti-réaction donnent un trop grand nombre de résultats positifs chez l'adulte non tuberculeux pour être aussi utiles au diagnostic clinique que les deux autres méthodes : le séro-diagnostic et l'oculo-réaction seront préférables.

3° *Avantages et inconvénients d'applications.* — A ce point de vue le séro-diagnostic présente des avantages considérables :

a) Innocuité absolue, pas de contre-indications, tandis que la sous-cuti et l'oculo-réaction sont souvent dangereuses et ont des contre-indications fréquentes.

b) Facilité et rapidité. Il suffit d'envoyer un peu de sang à un laboratoire, la réponse ne demande que quelques heures ; avec les réactions à la tuberculine, il est nécessaire d'observer plusieurs jours son malade.

c) Possibilité de répéter les séro-réactions aussi souvent que l'on veut ; ceci est impossible avec la tuberculine à cause de la sensibilisation du malade et des inconvénients des inoculations répétées.

d) Discrétion de la séro-agglutination, tandis qu'avec les réactions à la tuberculine et surtout l'oculo-réaction, le malade et son entourage connaissent et discutent le résultat.

e) Applications de la séro-agglutination ou *séro-diagnostic local* (épanchements des séreuses).

f) Possibilité du séro-pronostic d'après l'évolution du pouvoir agglutinant.

4° *Conclusions pour les applications pratiques.* — A. *Au diagnostic. a)* La *sous-cuti-réaction* est un procédé qui peut être dangereux et trompeur ; elle est d'un emploi délicat et restera une méthode d'exception.

b) La *cuti-réaction* n'est pas dangereuse mais infidèle chez l'adulte ; elle sera réservée aux enfants au-dessous d'un an chez qui elle donne de bons résultats.

c) Le *séro-diagnostic* et l'*oculo-réaction* devraient être concuremment employés ; mais l'oculo-réaction est parfois dangereuse, souvent très pénible, et ne peut être utilement répétée chez le même sujet.

d) Aucune de ces réactions n'est absolument spécifique au sens absolu du mot, et aucune ne donne par elle seule la certitude complète d'une tuberculose active, ni l'oculo-réaction ni le séro-diagnostic.

La preuve en est donnée : 1° par un certain nombre d'autopsies où ni l'examen des organes ni l'inoculation n'ont pu déceler des lésions en activité bien que l'oculo-réaction ou le séro-diagnostic aient été très positifs (31 cas dont 4 avec inoculations à 11 cobayes) ; 2° par ce fait que ces réactions sont très fréquemment positives dans certaines affections fébriles (fièvre typhoïde).

e) C'est d'ailleurs chez les sujets apyrétiques ou non atteints d'épisodes aigus que ces deux méthodes donneront leurs meilleurs résultats ; on ne devra pas compter sur elles au cours de la fièvre typhoïde.

f) Comme nous l'avons dit, dès 1898, pour le séro-diagnostic, ces réactions ne donneront de bons résultats que si on les considère seulement comme des symptômes provoqués qui s'ajouteront aux autres signes cliniques dans les cas suspects ; en ce cas, le séro-diagnostic et l'oculo-réaction seront des signes de grande valeur.

g) C'est surtout *chez l'enfant* que séro, cuti et oculo-diagnostic donneront les meilleurs résultats. A partir d'un an, nous donnons la préférence au séro-diagnostic qui est très sûr et exempt de toute contre-indication.

h) *Alliance de ces méthodes.* Il y aura tout avantage à employer, simultanément, ces méthodes chez le même sujet. La concordance de leurs résultats (positifs ou négatifs) sera une garantie de plus. Leurs divergences pourront également être utilisées : à part les cas de tuberculose très avancée (où l'une ou l'autre de ces réactions peut manquer), un séro-diagnostic positif coïncidant avec des réactions négatives à la tuberculine (oculo surtout) indiquera presque sûrement une tuberculose éteinte ou inactive ; un séro-diagnostic négatif coïncidant avec une oculo-réaction positive devra faire admettre une tuberculose très grave ou l'absence de lésions tuberculeuses malgré l'oculo-réaction.

B. *Au pronostic.* — A ce point de vue, la séro-agglutination l'emporte de beaucoup sur les réactions à la tuberculine. Si l'absence de réaction à la tuberculine chez les tuberculeux indique le plus souvent les cas graves, il en est de même de l'absence de pouvoir agglutinant, nous l'avons montré depuis dix ans.

Mais, d'autre part, la possibilité de suivre les variations de la propriété agglutinante chez le tuberculeux permet des applications pronostiques bien plus étendues (voir plus haut) que l'observation d'une réaction à la tuberculine qui ne peut être répétée ni sans inconvénient ni avec utilité.

---

136. — Séro et cuti-réaction dans la syphilis.

Soc. Méd. des Hôpit. de Lyon, 3 décembre 1907.

137. — Réactions diagnostiques dans la tuberculose et la syphilis.

Soc. Méd. des Hôpit. de Lyon, 10 mars 1910.

Au cours de discussions sur ces sujets, nous montrons qu'on a tort d'accorder une valeur *absolue* aux méthodes diagnostiques de laboratoire dans

la syphilis comme dans la tuberculose. Ce sont des méthodes trè; importantes, mais il faut tenir compte des causes d'erreur. En tout cas, la séro-agglutination est un des meilleurs moyens pour diagnostiquer la tuberculose ; tandis que les réactions à la tuberculine sont positives chez les syphilitiques.

---

138. — Précipitation d'une tuberculine aqueuse avec le sérum des tuberculeux (En collaboration avec M. Arloing).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 1er mars 1910.

Nous avons recherché cette réaction précipitante au point de vue diagnostique, en employant une tuberculine aqueuse spéciale, obtenue avec les cultures de bacilles homogènes ; l'avantage est d'obtenir une réaction trouble presque immédiate, mais il n'y a pas en général de sédimentation.

Le sérum des *animaux sains* (veau, chèvre, cheval, mouton, lapin, cobaye) ne donne qu'une réaction très faible.

Le sérum des *animaux ou des malades tuberculeux* donne une très forte réaction si le sujet résiste à la tuberculose, et seulement une réaction faible si les sujets sont très malades.

Mais les mêmes réactions (fortes) s'obtiennent avec le sérum d'*autres maladies infectieuses* chez l'homme et l'animal.

Il n'y a donc pas de spécificité et pas d'application diagnostique.

Cette réaction précipitante a été comparée dans tous les cas, à la réaction d'agglutination ; il n'y a pas de rapport entre elles.

CHAPITRE III

Maladies des séreuses

Nous avons continué sur ce point nos recherches antérieures (voir page 44), surtout au point de vue des propriétés humorales et leurs applications au diagnostic, au pronostic et au traitement.

139. — Propriétés humorales des exsudats tuberculeux.

Congrès de la tuberculose à Washington, 1908. — C. R., vol. I, part. I, p. 263.

140. — Propriétés humorales des épanchements séreux. Agglutination, toxicité, anaphylaxie.

Journal Médical Français, 15 novembre 1910.

Etudes d'ensemble sur les propriétés humorales des épanchements des séreuses : fibrinose, pouvoir bactéricide, pouvoir agglutinant, toxicité et propriété anaphylactisante.

140. — Hépatite et néphrite d'origine tuberculeuse sans lésions folliculaires. Séro-diagnostic des ascites (En collaboration avec M. A. Cade).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 8 décembre 1908.
Lyon Médical, 3 janvier 1909.

Observation fort curieuse de lésions du foie et du rein d'origine tuberculeuse et dont la nature fut présumée pendant la vie par le séro-diagnostic local positif avec le liquide de l'ascite. L'histologie montrait des lésions non folliculaires ; l'inoculation apporta la preuve définitive d'accord avec le séro-diagnostic. Etude critique des moyens de diagnostic en pareil cas.

141. — Indications pronostiques tirées des propriétés humorales d'un épanchement tuberculeux mortel (polynucléose, hypo-fibrinose, séro-pronostic) (En collaboration avec MM. A. Cade et F. Arloing).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 9 juin 1908.
Lyon Médical, 16 août 1908.

Suivi pendant plusieurs mois, minutieusement observé (cytologie, agglutination, inoculations, analyse chimique, histologie), ce cas montre l'importance de l'étude des propriétés de l'épanchement.

La *polynucléose* du liquide, constante pendant plusieurs mois (fait rare), l'*hypofibrinose* (progressive et constatable dans notre cas à l'œil nu), et la *disparition du pouvoir agglutinant* (séro-pronostic), sont des signes de très mauvais augure surtout lorsqu'ils sont réunis.

---

142. — Indications de la thoracentèse des épanchements séreux tuberculeux.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 26 janvier 1909.

143. — Réflexions à propos de la pleuro-sérothérapie.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 18 janvier 1910.

Nos recherches et nos théories sur les propriétés humorales des épanchements séreux nous ont conduit à des conclusions pratiques au point de vue thérapeutique.

Le liquide pleural joue un rôle de défense physique et biologique contre l'infection du poumon et de la plèvre (propriétés bactéricides, agglutinantes) ; il ne faut donc l'enlever qu'à bon escient.

Nous sommes opposés à la ponction généralisée, à l'assèchement de la plèvre. Nous ne conseillons la thoracentèse que : 1° en cas d'urgence ; 2° comme ponction d'amorce (pour activer la résorption) ; 3° pour évacuer progressivement les vieux épanchements.

Quant à l'*auto-sérothérapie*, ses succès et insuccès s'expliquent pour nous, par les variations des propriétés du liquide. Si le liquide est bactéricide, agglutinant, son auto-inoculation peut être favorable ; elle sera sans effet et peut-être dangereuse lorsque le liquide sera anaphylactisant et dépourvu de propriétés défensives.

---

144. — Séro-diagnostic et séro-pronostic des épanchements articulaires tuberculeux.

Congrès de Médecine, Paris 1907.
Thèse de Scherrer, Lyon 1907.
Thèse de Ferry, Lyon 1909.

Nos études sur les propriétés agglutinantes du liquide des *hydarthroses* tuberculeuses se sont poursuivies de 1898 à 1910 ; elles portent actuellement sur *64 observations.*

L'inoculation (souvent négative même en cas de tuberculose), la cytologie

ne donnent que des résultats inconstants pour le diagnostic de nature des hydarthroses tuberculeuses.

La séro-réaction agglutinante est, au contraire, une méthode de choix ; cela était probable par analogie avec ce qui se passe pour les pleurésies, mais il fallait le démontrer.

I. *Séro-diagnostic.* — Les sérosités tuberculeuses (33 cas) sont, le plus souvent, agglutinantes pour les cultures homogènes, à partir de 1 p. 5 (80 % des cas).

Les sérosités d'arthrites non tuberculeuses ne sont pas agglutinantes (31 cas de rhumatisme aigu, arthrites syphilitiques, gonococciques, suppurées...). Sur 31 cas, un ou deux seulement prêteraient à discussion à ce point de vue.

Par conséquent : une séro-réaction positive à partir de 1 pour 5 avec le liquide articulaire est un signe de quasi-certitude en faveur de la tuberculose. Une séro-réaction négative ne constitue qu'une présomption contre la tuberculose (puisque certaines hydarthroses tuberculeuses, 15 % environ, ne sont pas agglutinantes).

II. *Séro-Pronostic.* — Quoique les faits soient plus difficiles à apprécier que pour les pleurésies par exemple, les conclusions valables pour le séro-pronostic de ces dernières s'appliquent aux hydarthroses.

La présence et le degré de l'agglutination semblent des éléments intéressants de pronostic ; il faut les combiner avec les données fournies par l'état local ou général, dont l'importance est naturellement capitale en cas de divergence.

D'une façon générale, le pronostic est meilleur lorsque l'agglutination existe et à un taux élevé. Presque tous les cas où le liquide articulaire agglutinait à 1 p. 10 ont guéri. La plus forte proportion des séro-réactions négatives se rencontre, au contraire, dans les cas graves et mortels.

Les conclusions pronostiques favorables, en cas d'agglutination forte, s'appliquent surtout aux hydarthroses simples ; car, s'il y a arthrite fongueuse, tumeur blanche classique, le séro-pronostic favorable n'a que peu de valeur vis-à-vis de l'état local.

CHAPITRE IV

Études cliniques

Faites au hasard de la pratique hospitalière, les études suivantes concernent les cas les plus divers ; mais elles portent surtout sur des maladies chroniques observées à notre service d'incurables du Perron.

145. — Rhumatisme tuberculeux de Poncet.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 17 décembre 1907.
Lyon Médical, 1908.

146. — Difficultés et moyens de diagnostic de certains cas de rhumatisme tuberculeux.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 21 juin 1910.
Lyon Médical, 30 octobre 1910.

Les deux malades qui font l'objet de ces travaux, sont des cas typiques de rhumatisme chronique ou subaigu tuberculeux, que nous avons eu la bonne fortune de pouvoir suivre dans leur évolution depuis dix ans avant leur entrée au Perron.

Les deux observations sont calquées l'une sur l'autre : hommes jeunes, sans antécédents syphilitiques (réaction de Wasserman-Bauer négative), ni rhumatisme ordinaire aigu, ni autre pyrexie antérieure. Début par des poussées subaiguës d'arthrites des articulations des doigts, puis des poignets, puis de presque toutes les autres articulations des membres ; déterminations cutanées (chez l'un, psoriasis persistant ; chez l'autre, tuberculides prurigineuses à poussées subaiguës, puis petit lupus érythémateux du nez) ; évolution progressive des arthrites de la forme noueuse molle à la forme sèche avec déformations secondaires des doigts.

La radiographie montre chez tous deux, de petites exostoses sous forme d'épines irrégulières au voisinage des têtes des phalanges ; mais ces lésions osseuses sont tardives, car elles n'existent pas chez l'un d'eux sur une radiographie faite huit ans auparavant.

Le diagnostic est assuré dès le début : par la forme spéciale des arthrites, l'existence d'un sommet fibreux et une séro-agglutination très élevée.

Nous insistons sur la difficulté qu'il y aurait déjà et qu'il y aura surtout plus tard à faire ce diagnostic, lorsque les lésions articulaires à type d'arthrite sèche déformante donneront le tableau banal du rhumatisme chronique des vieillards, que les lésions cicatricielles du sommet seront masquées par l'emphysème ; lorsque la séro-agglutination aura disparu et que l'histoire clinique dont nous avons pu suivre l'évolution ne sera pas connue du médecin traitant.

---

147. — Syndrôme sclérodermique et lésions cutanées d'origine tuberculeuse (En collaboration avec M. Colomset).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 17 décembre 1907.
Lyon Médical, 1908.

Cas véritablement extraordinaire pour lequel, depuis 25 ans, ont été successivement proposés les diagnostics de : syphilis, lèpre, maladie de Morvan, sclérodermie, maladie de Reynaud.

Nous nous rattachons à celui de tuberculose cutanée à forme sclérodermique avec scléro-dactylie déformante.

---

148. — Maladie de Recklinghausen et tumeur du cervelet (En collaboration avec M. A. Cade).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 19 mai 1908.
Lyon Médical, 5 juillet 1908.

Nous apportons un exemple rare de coexistence du syndrôme de Recklinghausen et d'une tumeur encéphalique manifestée pendant la vie par un syndrôme cérébelleux très net, avec terminaison par la mort subite.

L'examen histologique des tumeurs périphériques montre les lésions de la neuro-dermo-fibromatose et celui de la tumeur du cervelet des lésions de généralisation maligne des premières.

C'est un nouvel exemple de ces cas rares décrits par Raymond, montrant les liens étroits de la maladie de Rechlinghausen typique et de la sarcomatose nerveuse diffuse, centrale et périphérique, de Cestan, Philippe et Oberthür.

---

149. — Cécité chez un brightique. Ramollissements corticaux occipitaux et atrophie optique (En collaboration avec M. A. Cade).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 24 mars 1908.
Lyon Médical, 24 mai 1908.

Fonctionnellement, le malade était atteint de cécité bilatérale presque complète, avec persistance seulement d'un certain degré de vision centrale et d'un petit secteur triangulaire dans le segment inférieur ; persistance du réflexe pupillaire à la lumière des deux côtés ; à l'ophtalmoscope, atrophie grise des nerfs optiques.

L'autopsie montra des foyers multiples de ramollissement occupant les deux lobes occipitaux. Nous discutons les rapports entre les lésions péri-

phériques et les lésions centrales de l'appareil visuel, et la part qui revient à chacun de ces deux ordres de lésions dans les troubles visuels (2 figures).

150. — Dilatation chronique du cœcum par obstruction du colon. Distension localisée d'une anse grêle simulant une dilatation de l'S iliaque. Ptose de l'intestin grêle dans le petit bassin (En collaboration avec M. Rey).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 25 janvier 1910.
Lyon Médical, 6 mars 1910.

Cas longuement suivi et autopsié. Persistance du syndrome « *dilatation du cœcum* » pendant 5 ans ; crises de tachycardie paroxystique réflexe surajoutées.

Le diagnostic fut très difficile les derniers temps car, outre le ballon cœcal, existait une autre poche distendue dans le flanc gauche, avec obstruction intestinale complète ; on pensait à un colon transverse prolabé, ou une S iliaque dilatée par néoplasme rectal : il s'agissait en réalité d'une anse grêle coudée et dilatée ; en outre, le paquet de l'intestin grêle était prolabé dans le petit bassin. Discussion du traitement possible.

151. — Volumineux kyste hydatique du foie ayant duré 30 ans, avec coexistence de cirrhose et de tuberculose pulmonaire (En collaboration avec M. Gerest).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 11 mai 1909.
Lyon Médical, 1909.

Outre les détails secondaires de l'observation (tuberculose pulmonaire très lente et cirrhose chronique tuberculeuse du foie), l'intérêt du cas réside dans la très longue durée et l'évolution relativement bénigne d'une tumeur hydatique extraordinairement développée, et pour laquelle on avait conseillé l'opération quinze ans avant la mort.

152. — Lombricose chez les enfants.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 26 janvier 1909.
Lyon Médical, 1909.

Discussion du syndrome abdominal à forme de pseudo-péritonite chronique causé chez une fillette par des lombrics.

153. — Point épigastrique dans les affections intestinales.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 15 mars 1910.
Lyon Médical, 1910.

Exemple de douleur prédominant à l'épigastre dans un cas de volvulus incomplet du gros intestin.

154. — Amélioration extraordinaire d'un diabète grave chez une athétosique double (En collaboration avec M. Florence).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, juin 1910.
Lyon Médical, 30 octobre 1910.

Le diabète survenu chez cette malade atteinte d'athétose double, revêtit une forme grave : 180 gr. de sucre et 30 gr. d'azote total. Le régime de Mossé (pommes de terre) pendant 3 mois, fit diminuer tous les symptômes, et un régime mixte carné-végétarien amena la guérison complète des symptômes et la disparition du sucre, mais d'une façon régulièrement progressive et au bout de plusieurs années seulement.

---

155. — Pneumococcie avec endo-péricardite hémorragique. Persistance des frottements jusqu'à la mort malgré un volumineux épanchement (En collaboration avec M. Dumas).

Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux, 28 février 1909.
Lyon Médical, 14 mars 1909.

156. — Péricardite latente. Persistance des bruits malgré un épanchement de 1.000 grammes (En collaboration avec M. Gerest).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 16 février 1909.
Lyon Médical, 14 mars 1909.

Dans ces deux publications nous insistons avec Schapochnikoff, Tripier et Devic, Pauly, sur la possibilité de la persistance des bruits ou des frottements péricardiques malgré de très volumineux épanchements.

Le cœur surnage, l'épanchement se loge derrière lui, et, surtout chez les malades cachectiques et immobilisés dans le décubitus dorsal, les bruits ou frottements restent perceptibles. Dans notre second cas des adhérences antérieures récentes, favorisées d'ailleurs par cette position du cœur, empêchaient les frottements mais favorisaient plutôt la propagation des bruits.

La connaissance de ces faits, contraires aux données classiques, est fort importante pour le diagnostic, pour éviter de méconnaître un épanchement abondant.

CHAPITRE V

Travaux divers

157. — Nouvelles cultures homogènes du bacille de Koch (En collaboration avec M. S. Arloing).

Congrès de la tuberculose, Washington 1908. — C. R., vol. I, part. I, page 62.

Ce travail complète les deux longues études publiées en 1904, dans la Revue de la Tuberculose (Voir page 94).

Depuis la première culture homogène de bacille de Koch obtenue par M. Arloing en 1908, nous avons réussi à obtenir, par le procédé de l'agitation *six autres cultures homogènes* : trois humaines, une bovine et deux aviaires. En 1905, nous avons ainsi rendu homogène la culture du premier bacille isolé par Koch en 1882.

Tous ces bacilles poussent isolés les uns des autres ou en tout petits amas, deviennent *mobiles*, présentent un certain polymorphisme, perdent en partie leur acido-résistance. Leur virulence se modifie ; le pouvoir tuberculigène persiste chez certains d'entre eux ; d'autres ne montrent de virulence que par injection intra-veineuse et donnent surtout des lésions septicémiques avec tubercules histologiques ou, à la longue, des lésions scléro-tuberculeuses.

Leur *agglutinabilité* varie selon les échantillons, sans que l'origine bovine ou humaine, ou aviaire soit en cause. Cette agglutinabilité peut varier selon les milieux de culture ou avec le temps pour un même échantillon. Notre bacille humain H a perdu, en deux ans, toute son agglutinabilité, tandis que le bacille A est resté au même point d'agglutinabilité depuis 10 ans ; c'est ce dernier qui a servi au séro-diagnostic de la tuberculose dans divers centres scientifiques d'Europe et d'Amérique.

Réciproquement, nous avons vu en quelques années (de 1904 à 1908) deux de nos échantillons acquérir un plus haut degré d'agglutinabilité.

Tous les bacilles homogènes que nous avons étudiés ont été *agglutinogènes*, c'est-à-dire que leur inoculation à l'animal déterminait chez lui le pouvoir agglutinant du sang vis-à-vis de toute culture agglutinable (Voir nos deux mémoires de la *Revue de la Tuberculose*, 1904).

158. — Pouvoir précipitant de l'eau distillée sur les sérums dans les différentes maladies ou les infections expérimentales.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 1er mars 1910.
Société de Biologie, 1910.

Nous avons étudié, sur des centaines de cas, la curieuse propriété, signalée par Klausner, qu'a l'eau distillée de précipiter certains sérums : il se fait un trouble immédiat, très intense, parfois laiteux si la proportion est convenable (1 de sérum pour 10 d'eau par exemple).

Le sérum des animaux sains (chevaux, chèvres, lapins, cobayes, poules) ne donne pas la réaction ou très peu ; le sérum des animaux infectés (tuberculose surtout) donne une réaction parfois très nette, mais non absolument constante. Le sérum des hommes malades, quelle que soit l'infection, donne le plus souvent la réaction ; celle-ci est particulièrement intense dans les cas de fièvre typhoïde ou de tuberculose chronique.

Le sérum du sang du cordon de huit accouchées saines nous a donné 7 réactions négatives et une faible.

Il existe donc, dans certains sérums, surtout après infection, une variété d'albumine précipitable par l'eau distillée.

Les analyses chimiques (Morel) et l'examen à l'ultra microscope (Russo), nous ont montré, en effet, qu'il ne s'agit pas de substances lipoïdes comme le voulait Klausner.

L'eau sallée à 7,5 0/00 ne nous a donné qu'une seule fois une réaction analogue, avec le sérum d'un cas de tuberculose fibreuse.

---

159. — Sur un procédé de centrifugation des urines à chaud pour l'examen cytologique.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 5 mai 1908.
Lyon Médical, 1908.

Il arrive souvent que des dépôts abondants d'urates de soude masquent, dans le culot de centrifugation et sur les lames du microscope, les cellules, globules de pus, etc.

Il suffit de chauffer le tube et les urines et de centrifuger immédiatement ; les urates restent dissous et le culot n'est plus formé par des éléments cellulaires. Ce procédé très simple évitera bien des erreurs.

---

160. -- A propos du Congrès de la tuberculose à Wasbington.
Province Médicale, 12 décembre 1908.

– L'Hygiène appliquée au Congrès de la tuberculose à Washington.
Hygiène générale et appliquée, février 1909.

Articles donnant le compte rendu et la critique des principaux travaux français à ce Congrès, et des polémiques scientifiques au sujet de la tuberculose bovine.

161. — La lutte antituberculeuse à Lyon.

Congrès de la Tuberculose, Washington, 1908.

Revue générale de l'armement antituberculeux à Lyon · dispensaires, sanatorium, hospice maritime, bureau d'hygiène, œuvre des enfants à la montagne, jardins ouvriers, logements économiques, ligues antialcooliques. Monographie résumée de chacune de ces œuvres et de leur action.

---

162. — Organisation de l'enseignement complémentaire (Cours de vacances).

Bulletin de l'Association des membres du Corps enseignant des Facultés de Médecine, novembre 1910.

Dans ce *rapport* (20 pages) qui nous avait été demandé pour l'Assemblée générale des membres du corps enseignant des Facultés de médecine du 28 octobre 1910, et à la suite d'un voyage en Allemagne, nous arrivons aux conclusions suivantes :

1° L'enseignement médical complémentaire est déjà organisé dans la plupart des nations, sous les formes suivantes : 1° *Cours de vacances* des Universités ou des Instituts spéciaux ; forme la plus en vogue (Allemagne et Autriche surtout) ; 2° *Cours pendant l'année scolaire*, soit dans les Universités, soit surtout dans des Instituts spéciaux avec laboratoires, hôpital, polyclinique, etc., véritables Ecoles complémentaires de médecine pour les praticiens (Post-Graduate des Etats-Unis) ; 3° Cours pendant l'année et *dans les villes non universitaires*, pour le perfectionnement des praticiens (formule allemande).

2° Peu ou pas organisé en France, l'enseignement médical complémentaire devient une nécessité : *a*) pour le perfectionnement médical des praticiens (qui le demandent eux-mêmes) et leur adaptation aux nécessités de l'hygiène sociale ; *b*) pour attirer et retenir en France les médecins étrangers qui affluent aux enseignements complémentaires des nations rivales.

3° Cet enseignement peut être difficilement organisé à l'heure actuelle : *a*) dans les villes dépourvues d'Ecoles ou de Facultés (cycles de conférences, cours du soir, Sociétés ou Académies locales) ; *b*) dans les villes universitaires au cours de l'année scolaire, où les locaux et le personnel enseignant sont occupés.

La forme la plus utile, la plus pratique, celle en tout cas par laquelle nous devons commencer, c'est le *Cours de vacances* pratique, technique, de courte durée, avec enseignement intensif, payant.

3° Cet enseignement complémentaire en général et de vacances en particulier doit être *organisé* très méthodiquement, *sous la direction des Facultés*, par leur personnel enseignant, avec adjonction de tous les associés nécessaires.

4° Une large *propagande*, avec publicité étendue en France et à l'étranger, est la condition absolue du succès.

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

TITRES ET FONCTIONS

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDES DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDES CLINIQUES

TROISIÈME PARTIE

BACTÉRIOLOGIE GÉNÉRALE ET APPLIQUÉE

APPENDICE

QUATRIÈME PARTIE

TRAVAUX DE 1907 A 1910



Imp. P. Legendre & Cie, rue Bellecordière, 14, Lyon.